

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Mainz

Direktor: Prof. Dr. med. K. Voit

Zur klinischen Einstellbarkeit
der verschiedenen Diabetesformen
unter Verzögerungsinsulin,
kombinierter und alleiniger oraler Therapie
(Sulfonylharnstoffe und Biguanide)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
FRIEDHELM FOLKERT
aus Mainz

1962



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554408_0025

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Mainz
Direktor: Prof. Dr. med. K. Voit

ZUR KLINISCHEN EINSTELLBARKEIT DER VERSCHIEDENEN
DIABETESFORMEN UNTER VERZÖGERUNGSINSULIN,
KOMBINierter UND ALLEINIGER ORALER THERAPIE
(SULFONYLHARNSTOFFE UND BIGUANIDE).

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg Universität Mainz

vorgelegt von

FRIEDHELM FOLKERT

aus Mainz



1962



Referent :

Prof. Dr. Knick

Korreferent :

Prof. Dr. Voit

Dekan :

Prof. Dr. Dr. Wagner

Datum der mündlichen Prüfung : 24. Juni 1963

I N H A L T

	Seite
A) E I N L E I T U N G	
1) Therapiefaktoren des Diabetes mellitus	1
a) Entdeckung des Insulins	1
b) Fortschritte durch die Entwicklung von Verzögerungsinsulinen	1
c) Die Wirkungsweise des Insulins	3
d) Die Sulfonylharnstoffe und ihre Wirkungsweise .	9
dI) Chemische Konfiguration und hypoglykämische Wirkung der Sulfonylharnstoffe	10
dII) Die Beeinflussung der endokrinen Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels unter Sulfonylharnstoffderivaten	11
e) Die Biguanide und ihr Wirkungsmechanismus	16
eI) Chemische Konfiguration und hypoglykämische Wirkung der Guanidinderivate	17
eII) Der Wirkungsmechanismus der Biguanidderivate	19
f) Diätetik des Diabetes mellitus	22
2) Einstellbarkeit der verschiedenen Diabetesformen in Abhängigkeit von Konstitution, Alter und Therapiebedingungen	27
a) Insulinmangeldiabetes	27
b) Gegenregulationsdiabetes	31
c) Klinische Einteilung der Einstellbarkeit der Diabetiker nach verschiedenen Gesichtspunkten .	39
Altinsulin	40
Verzögerungsinsulin	40
Kombinierte Therapie	43
Arbeitstherapie	44
d) Fragestellung	45
B) A U S F Ü H R U N G	
1) Auswertung der Krankenblattunterlagen	46
I. Bewertung der Qualität der Diabetes-Einstellung M-Wert-Methode nach SCHLICHTKRULL	46
II. Gruppierung des Krankengutes	
a) Manifestationsalter	48
b) Konstitutionstyp	48

c) Geschlecht	49
d) Einweisungsgründe	49
e) Diabetestherapie vor der Klinikeinweisung ..	50
f) Diätetische Einstellung	50
2) Graphische Darstellungen, getrennt nach den einzelnen Behandlungsgruppen	51
a) Klinische Einstellung auf Depot-Insulin	
Hoechst klar	51
b) Insulin Novo-Lente-Einstellungen	53
c) Komb-Insulin-Gruppe	55
d) Kombination von 2 verschiedenen Insulinarten ..	57
e) Sulfonylharnstoffderivat D 860 (Tolbutamid) ..	58
f) Sulfonylharnstoffderivat BZ 55 (Carbutamid) ..	61
g) Sulfonylharnstoff-Primärversager; Umstellung auf Depot-Insulin	63
h) Sulfonylharnstoff-Sekundärversager; Umstellung auf ein Verzögerungsinsulin	66
i) Kombination Depot-Insulin mit Sulfonylharnstoffderivat D 860	69
j) Biguanide in Kombination mit einem Verzögerungsinsulin oder einem Sulfonylharnstoffderivat	71
Synoptische Darstellung aller untersuchten Therapieverfahren	81
3) Ergebnisse - Diskussion - Kritische Auswertung ..	84
C) Z U S A M M E N F A S S U N G	103
D) T A B E L L A R I S C H E Ü B E R S I C H T E N ..	106
E) L I T E R A T U R	136

A) EINLEITUNG

1) Therapiefaktoren des Diabetes mellitus.

a) Entdeckung des Insulins.

Von der Entdeckung des experimentellen Pankreasdiabetes berichtete erstmals MINKOWSKI auf der Naturforscherversammlung in Heidelberg im September 1889. Das Krankheitsbild des Diabetes mellitus wurde von MINKOWSKI und seinem Assistenten J. von MERING am pankreasexstirpierten Hund erkannt. Erst 32 Jahre später - im Jahre 1921 - gelang es F. G. BANTING zusammen mit seinem Assistenten C. H. BEST im Torontoer Institut von MACLEOD nach mühevoller Arbeit aus der tierischen Bauchspeicheldrüse einen Stoff zu extrahieren, den sie "Islethin" nannten und den sie im Tierversuch am pankreaslosen Hund mit überzeugender Wirkung erproben konnten. Der neue Wirkstoff erhielt dann auf Vorschlag MACLEODS den Namen "Insulin" und nach weiteren Verbesserungen der Substanz konnte das neue Heilmittel im Januar 1922 erstmals bei einem diabeteskranken Menschen mit Erfolg angewendet werden.

Anfänglich bestanden noch Schwierigkeiten in Bezug auf die Dosierung des neuen Heilmittels, die jedoch von ABEL im Jahre 1925 gelöst werden konnten. Ihm und seinem Schülerkreis gelang es, Rohinsulin sorgfältig zu reinigen und kristallinisches Insulin darzustellen. Um das Präparat genau dosieren zu können, wurde die Standardeinheit eingeführt.

Eine Standardeinheit ist die Insulinmenge, die bei einem 24 Stunden hungernden Kaninchen von 2 kg Gewicht den Blutzucker in 3 Stunden auf 45 mg% senkt. In den heute gebräuchlichen Präparaten wird der Insulingehalt in internationalen Einheiten (I.E.) pro ml angegeben, bezogen auf den IV. internationalen Standard, der im Jahre 1959 von dem Dep. of biol. Standards Nat. Inst. f. Med. Res., London, ausgegeben worden ist. Dieser Standard hat einen Insulingehalt von 24 I.E. pro mg. Die internationale Einheit für Insulin ist damit als die Insulinmenge definiert, die in 0,04167 mg des IV. internationalen Standards enthalten ist.

b) Fortschritte durch die Entwicklung von Verzögerungsinsulinen.

Bei dem zuerst in der Therapie verwendeten Insulin handelte es sich um das sofort zur Wirkung gelangende Alt-Insulin, d. h. die Insulinwirkung setzt schon etwa 1/2 Stunde nach der Einspritzung ein und dauert ca. 3 - 4 Stunden an. Die nach der Applikation einer größeren Menge Alt-Insulin zur Wirkung

gebrachte Menge ist also viel größer als diejenige, die die Bauchspeicheldrüse des Gesunden an das Blut bei Bedarf abgeben würde. Aus diesem Grunde ist es bei der Behandlung mit Alt-Insulin nötig, über den Tag verteilt mehrmals kleinere Mengen zu spritzen und $\frac{1}{2}$ - $\frac{3}{4}$ Stunden nach jeder Einzeldosis eine kohlenhydrathaltige Mahlzeit zu verabreichen. Für die Dauereinstellung ist demnach das Alt-Insulin wenig geeignet.

Seit der Entdeckung des Insulins wurde nach einem Weg gesucht, die Nachteile des Alt-Insulins für die Dauerbehandlung des Diabetes mellitus zu beseitigen und Verzögerungskörper diesem zuzufügen. HAGEDORN und Mitarb. gelang 1933 in Kopenhagen die Entwicklung der Depot- oder Verzögerungsinsuline. Im Prinzip werden dem Insulin Stoffe zugesetzt, die, wie der Name sagt, die Wirkungsweise verzögern. Das unter der Haut oder in der Muskulatur angelegte Depot gibt das Insulin, ähnlich wie eine gesunde Bauchspeicheldrüse, nur langsam ab. Die Vorteile, die durch die HAGEDORN'sche Entdeckung entstanden, liegen auf der Hand:

- 1) Die Möglichkeit, in den meisten Fällen mit nur einer Injektion am Tage auszukommen.
- 2) Die Einsparung von Insulin wegen der gleichmäßigeren Wirkungsweise der Verzögerungsinsuline (etwa $\frac{1}{3}$ Einsparung).
- 3) Verlauf der Blutzuckerkurve, bei richtiger Einstellung, fast so gleichmäßig wie beim Stoffwechselgesunden.

Nachstehend seien die Stoffe aufgeführt, die den Depotcharakter der Verzögerungsinsuline bewirken:

- 1) Protamine: einfache Eiweißkörper, wie sie auch in Fischsamen vorkommen.
- 2) Zink-Protamin: Zusatz von Spuren Zink zum Protamin-Insulin, was eine Wirkungsverbesserung bedeutet.
- 3) Surfen: eiweißfreies, bei neutraler Reaktion schwerlösliches Salz einer Bis-Chinolin-Verbindung. Dieser Zusatz ist in dem heute in Deutschland am meisten verwendeten "Depot-Insulin Hoechst klar" enthalten.
- 4) Globin-Insulin: Insulin + Globin-Eiweißkörper, neuerlich in Form von Human-Globin - relativ geringe Verzögerungswirkung.

- 5) Depot-Insulin-Horm: isotonische klare Lösung von Zink-Insulin-Protaminat und Kristallinsulin - schnell einsetzende und später gute Depot-Wirkung.
- 6) Nativ-Insulin: Heute nicht mehr hergestelltes Insulin, dem bei der Insulinproduktion gewonnene, ungereinigte Eiweißkörper wieder zugesetzt wurden.

Neben den Insulinen mit reinem Depot-Charakter verwendet man Misch-Insuline, die vor allen Dingen dann indiziert sind, wenn es nicht gelingt, durch Depot-Insuline die im Laufe des Vormittags oder Mittags gegebene Kohlenhydratmenge zur Verwertung zu bringen. Hierbei bedient man sich des Vorteils, daß die Wirkung des Alt-Insulins die des Depot-Insulins ergänzt.

Von diesen Misch-Insulinen verdienen folgende Präparate besonders genannt zu werden:

- 1) Komb-Insulin: Mischung von "Alt-Insulin" und "Depot-Insulin Hoechst klar" im Verhältnis 1 : 2.
- 2) Di-Insulin-Novo: Mischung von "Alt-Insulin" und "Isocyanat-Insulin" im Verhältnis 1 : 1.

Darüber hinaus sind noch die Kristallsuspensionen von Insulin im Handel, deren Wirkungsweise darauf beruht, daß infolge ihrer Zusammensetzung eine Insulinfreigabe an das Blut am Tage schneller und in der Nacht langsamer erfolgt. Diese Präparate sind besonders für die an einem schweren Diabetes erkrankten Personen geeignet, die eine exakte Diät einhalten, bei gleichmäßiger körperlicher Belastung und pünktlichen Insulininjektionen.

Zu diesen Präparaten gehören:

- 1) Long-Insulin-Hoechst: Krist. und amorph. "Alt-Insulin" und krist. Surfen-Salze des Insulins.
- 2) Insulin Novo Lente: 30 % neutrale Suspension von mehrfach umkristallisiertem amorph-ausgefälltem Insulin mit einem Zinkgehalt von 2 mg/1000 I.E. + 70 % neutrale Suspension von Insulin-Mikrokristallen mit einem Zinkgehalt von 2 mg/1000 I.E.

c) Die Wirkungsweise des Insulins.

Eine Injektion von Insulin senkt den Blutzucker, sowohl beim diabetischen als auch beim gesunden Menschen. Dies ist die wichtigste, unmittelbar greifbare Wirkung des Insulins. Der genaue Wirkungsmechanismus des Insulins konnte trotz

zahlreicher Arbeiten bis heute nicht restlos geklärt werden. Vergleicht man den Zuckergehalt des arteriellen und des venösen Blutes, so stellt man fest, daß derselbe in der Arterie stets höher ist als in der Vene. Auf dem Weg durch das Gewebe verarmt also das Blut an Zucker. CORI und Mitarb. konnten als erste nachweisen, daß es durch Injektion von Insulin zu einer Intensivierung des Zuckerverbrauches im Gewebe, vor allem in der Muskulatur kommt. BÜRGER und KRAMER machten Versuche am isolierten Hundeherzen und stellten fest, daß der Zuckerverbrauch durch Zusatz von Insulin zur durchströmenden Blutmenge auf das dreifache gesteigert werden konnte. Dieser Insulin-effekt blieb praktisch aus, wenn die Muskulatur durch Abklemmung der Hauptarterien von der Insulinwirkung ausgeschaltet war. Daraus zogen die Autoren den Schluß, daß die Muskulatur der Hauptangriffsort des Insulins sei. Diese Meinung wird bekräftigt durch die Tatsache, daß durch Muskelarbeit die Insulinwirkung beim Diabetiker wesentlich gesteigert werden kann. Dafür spricht auch der Milchsäureanstieg des Blutes nach Insulingabe.

Die Milchsäure wird zu $\frac{1}{5}$ verbrannt, zu $\frac{4}{5}$ aber in der Leber wieder zu Glykogen resynthetisiert. Der Glykogenaufbau aus der Milchsäure verläuft unter der Einwirkung von Sauerstoff unter der Lenkung des pankreotropen und corticotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens, vor allem aber auch unter der des Nebennierenrindenhormons. Bei Mangel an Kohlenhydraten im Organismus werden unter der Vermittlung des Nebennierenrindenhormons auch Fett und Eiweiß zur Glykogensynthese herangezogen. Die menschliche Leber enthält ca. 90 g Glykogen. Diese Menge wird innerhalb von 24 - 48 Stunden verbraucht und durch neues Glykogen ersetzt. In der Leber wird die vom Darm resorbierte und durch die Vena portae einströmende Glukose in Glykogen aufgebaut. Die erste Stufe ist die Verbindung von Glukose mit Phosphorsäure zu Glukose - 6 - Phosphat. Schematisch vollzieht sich der Umbau folgendermaßen:

GLUKOSE — GLUKOSE-6-PHOSPHAT — GLUKOSE-1-PHOSPHAT
GLUKOSE-1-PHOSPHAT + URIDINTRIPHOSPHAT — URIDINTRIPHOSPHAT-
GLUKOSE — GLYKOGEN.

Die als Uridintriphosphatglukose gebundene Glukose wird an endständige Gruppen bereits vorhandenen Glykogens angehängt. Diese kleine Glykogenmenge bringt die Bildung weiteren Glykogens ins Rollen. Enzyme (Phosphorylasen) bedingen dann den Abbau des Glykogens bis auf die Stufe Glukose-6-Phosphat. Aufbau und Abbau, die sich auch bei Fett bzw. Fettsäuren und Eiweiß so vollziehen, laufen also hier auf verschiedenen Wegen. Die weitere Reaktion des Glukose-6-Phosphats ist in folgenden Richtungen möglich:

- 1) Es dient als Substrat für das Enzym Glukose-6-Phosphatase, die daraus die Phosphorsäure abspaltet und die freigesetzte Glukose dem Blutstrom zur Verfügung stellt. Mit dem Blutstrom wird die Glukose den einzelnen Geweben zur Verwertung zugeführt.
- 2) Die Glukose wird weiter abgebaut:
 - a) Anaerober Abbau bis zum Lactat. Nach Durchlauf der Glykolyse wird auf der Pyruvatstufe der aerobe Abbau zu CO_2 und H_2O im Citronensäurecyclus fortgeführt.
 - b) Direkte Oxydation im Pentose-Phosphat-Cyclus.

In der diabetischen Leber ist der Glukosestoffwechsel folgendermaßen gestört:

- 1) Die Fixierung von Glukose als Glykogen ist vermindert.
- 2) Die Fähigkeit, Phosphorsäure an Glukose zu koppeln, ist kleiner.
- 3) Das Ausmaß der Oxydation durch Leberenzyme ist herabgesetzt.
- 4) Die Neubildung von Glukose (Glukoneogenese) ist stark erhöht und zwar vorwiegend aus Aminosäuren.

SOSKIN und Mitarb. beschrieben als zentrale Faktoren im Mechanismus der Konstanterhaltung des Blutzuckerniveaus die organischen Steuerungsmechanismen der Leber für die Blutzuckerregulation.

Die Insulinwirkung ist von einer normalen Leberfunktion abhängig. Der Beweis hierfür wird mit Glukosebelastungen an hepatektomierten Tieren mit intaktem Pankreas erbracht. Solche Belastungen führen zu diabetischen Blutzuckerkurven, bei pankreaslosen insulinbehandelten Tieren mit intakter Leber jedoch zu normalen Toleranzkurven. In der diabetischen Leber scheinen die ersten Stufen enzymatischer Reaktionen bei der Glukoseverwertung blockiert zu sein. Auch spielt das Insulin bei der Fettsynthese eine Rolle, die beim Diabetiker bekannt-

lich ebenfalls gestört ist. LANGDON und WEAKLEY beschrieben die Hemmwirkung des Insulins auf die in der diabetischen Leber erhöhte Aktivität des Enzyms Glukose-6-Phosphatase. Nebennierenrindenhormone steigern die Aktivität dieses Enzyms. Dabei steigt der Blutzucker. Das Enzym Glukose-6-Phosphatase unterliegt im Hinblick auf seine Geschwindigkeit in der Abspaltung von Glukose einem direkten Einfluß der meisten hormonalen Regulationen des Kohlenhydratstoffwechsels. Beim Diabetiker strömen große Glukosemengen aus der Leber heraus, woraus zu schließen wäre, daß deren Glykogenvorrat sehr schnell schwinden müßte. Beim Diabetiker und auch beim alloxandiatetischen Tier ist jedoch der Leberglykogengehalt relativ hoch. Dies erklärt sich aus der bis auf das zwei- bis vierfache gesteigerten Glukoneogenese aus Eiweiß gegenüber der Norm. Das Ausmaß der Glukoneogenese ist mit Hilfe der Isotopentechnik feststellbar. Die gesteigerte Glukoneogenese aus Eiweiß ist ein für den diabetischen Organismus unentbehrlicher Prozeß zur Aufrechterhaltung der Energieversorgung. Ist also überhaupt noch eine Glykogensynthese möglich, so wirkt sich die Glukoneogenese in einer Glykogenvermehrung in der Leber aus.

Von zwei gleichzeitig ablaufenden Stoffwechselstörungen im diabetischen Organismus berichtete STADIE: 1) eine herabgesetzte Glukoseverwertung, vorwiegend in der Muskelzelle und 2) eine Hemmung der Fettsynthese, vorwiegend in der Leber. Die Fettsynthesehemmung ist die stärkste der diabetischen Stoffwechselstörungen, und STETTEN und BOXER konnten nachweisen, daß diese Störungen durch Insulin behoben werden können. Sie setzten Leberschnitten alloxandiatetischer Tiere Lactat (Milchsäure) und Pyruvat (Brenztraubensäure) und darauf Insulin zu und sahen eine Steigerung der Fettsynthese. Diese Steigerung blieb aus, wenn sie anstatt der beiden erstgenannten Stoffe Glukose zugaben. Die Störung der Glukoseoxydation scheint demnach auf dem Abbaupfad des EMBDEN-MEYERHOF-Schemas zu liegen. Nach LAMPRECHT und TRAUTSCHOLD könnte sie auf der Stufe Triose-Phosphate zu suchen sein; ihr weiterer Abbau ist gehemmt und Glukose staut sich an. Unter Umständen besteht auch eine Hemmung der Phosphorylierung von Glukose zu Glukose-

6-Phosphat, die durch Insulin wieder aufgehoben wird. THIELMANN, FRUNDER, RICHTER und BÖRNIG und SÖNNICHSEN, FRUNDER, BÖRNIG und RICHTER konnten nachweisen, daß Insulin imstande ist, die erhöhte Konzentration an freier Glukose in der diabetischen Leberzelle zur Norm zu senken. Der Quotient Milchsäure/Brenztraubensäure ist im Leberzellextrakt diabetischer Tiere auch größer als normal, und Insulin senkt ihn auf den normalen Wert. Das Redox-Potential des im Gleichgewicht stehenden DPN-Systems ist infolgedessen beim Diabetes erniedrigt.

DPN = Diphospho-Pyridin-Nucleotid. TPN = Triphospho-Pyridin-Nucleotid. Beide erfüllen als Coenzyme sehr wichtige Aufgaben. Sie sind Wasserstoffüberträger in vielen enzymatisch gesteuerten Synthese- und Abbaureaktionen. Im Gleichgewicht finden sich beide auch in ihrer reduzierten Form - DPNH und TPNH.

Bei diabetischer Situation scheint die Abwanderung des Wasserstoffs aus DPNH in die Atmungskette und die Synthesereaktionen gehemmt zu sein. Insulin regt diesen Wasserstofffluß an. Es erleichtert den Stoffaustausch. Die Bedeutung des Pentose-Phosphat-Cyclus beim Abbau der Glukose liegt in der Bereitstellung von TPNH, das während der ersten beiden Stufen dieses Cyclus gebildet wird. Es ist das Verdienst LANGDONs, als erster nachgewiesen zu haben, daß TPNH für die Fettsäuresynthese unentbehrlich ist, in der diabetischen Leber der TPNH-Gehalt vermindert ist und durch Insulin bis zur Norm gesteigert werden kann. In der diabetischen Leber wird es entweder in ungenügender Menge gebildet oder der Transport seines Wasserstoffs zu den Substraten hin ist erschwert. In beiden Fällen treten als Folgeerscheinung Acetonkörper auf.

(LANGDON; SEUBERT, GREUL und LYNN).

Zusammenfassend kann man also nach dem heutigen Stand der Kenntnisse über den Wirkungsmechanismus des Insulins folgendes aussagen: In der diabetischen Leber wird DPNH und TPNH als Folge der gehemmten Glukoseverwertung in geringerer Menge als normal gebildet. Ferner ist dadurch die Fettsäuresynthese gestört. Auf dieser Tatsache und dem vermehrten Fettsäureabbau beruht die Bildung von Acetonkörpern. Weiterhin ist die Bewegung des Wasserstoffs des TPNH und des DPNH zu den Reaktionspartnern hin bei den Synthesereaktionen gehemmt.

Insulin fördert den Wasserstoffaustausch zwischen den verschiedenen intracellulären Reaktionsräumen und beseitigt somit diese Störungen. In der Muskelzelle hat Insulin eine Sofortwirkung auf die Glukoseverwertung. Der Glukosetransfer durch die Zellwand der Muskelzelle ist sehr hoch und anscheinend Folge einer sehr innigen Bindung von Insulin an das Gewebe (STADIE, ZAPP und LUKENS).

d) Die Sulfonylharnstoffe und ihre Wirkungsweise.

In der Erforschung der Zuckerkrankheit war das Ziel gesteckt, Mittel zu finden, die die täglich notwendige Insulin-Injektion überflüssig machen.

Im Jahre 1941 wurde von VONKENNEL und KIMMIG eine neue Sulfonamidverbindung beschrieben, deren Acetylierungsgrad außerordentlich gering war. Es handelte sich um das Aminobenzolsulfonamidisopropylthiodiazol (IPTD). Die Autoren nahmen an, daß durch die Einführung dieser neuen Verbindung in die Chemotherapie bakterieller Infektionen ein wesentlicher Fortschritt erzielt werden könne, weil dieses Sulfonamid weniger schnell im Harn ausgeschieden wurde als andere Sulfonamidverbindungen, also ein gewisser Depotcharakter dieser neuen Substanz vorhanden sei. Nebenwirkungen dieser Verbindung wurden von den beiden genannten Autoren nicht beschrieben.

Im Jahre 1942 - also ein Jahr später - entdeckten JANBON und Mitarbeiter in Frankreich, daß bei der Behandlung bakterieller Infektionen mit dem von VONKENNEL und KIMMIG erstmals untersuchten und etwa auch zur gleichen Zeit von BOVET und DUBOST beschriebenen neuen Sulfonamid IPTD bei Erreichen eines gewissen Blutspiegels schwere Hypoglykämien auftraten.

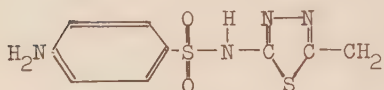
LOUBATIÈRES interessierte sich nach dieser Veröffentlichung für diese spezielle Nebenwirkung der neuen Substanz. Er führte Versuche an Hunden durch und es gelang ihm, mit hohen Dosen IPTD Hypoglykämien herbeizuführen, die mit Glukosegaben regelmäßig zu beherrschen waren.

Später synthetisierten HAACK und Mitarbeiter das N₁-Sulfanilyl-N₂-Butylcarbamid (BZ 55), ein weiteres Sulfonamid, welches in der Lage war, blutzuckersenkend zu wirken. FRANKE und FUCHS, BERTRAM, BENDTFELD und OTTO führten klinische Untersuchungen an einer größeren Anzahl von Patienten durch, um die Wirksamkeit dieser Verbindung bei den verschiedenen Diabetesformen zu testen. Sie kamen zu dem Schluß, daß BZ 55 bei einer Reihe von leichten und mittelschweren Diabetesfällen gut wirksam war, jedoch die jugendlichen Diabetiker keine befriedigende Einstellbarkeit zeigten.

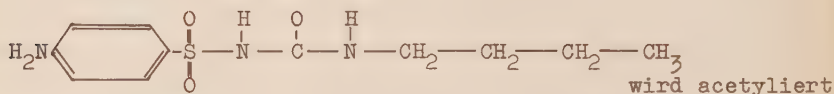
Seit dieser Zeit sind zahlreiche Versuche durchgeführt worden bzw. Arbeiten erschienen, welche die Frage nach dem Wirkungs-

mechanismus der neuen blutzuckersenkenden Verbindungen zu klären suchten.

d-I) Chemische Konfiguration und hypoglykämische Wirkung der Sulfonylharnstoffe.

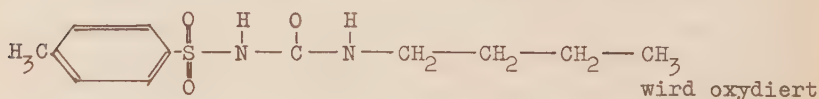


IPTD p-Aminobenzolsulfamidol - 5 - isopropyl - thiodiazol



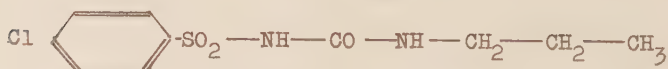
BZ 55 N-Sulfanilyl-N-Butylharnstoff

NADISAN - INVENOL - ORABETIC - CARBUTAMIDE

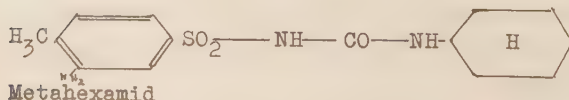


D 860 N-4-Methyl-benzol-sulfonyl-N-Butylharnstoff

RASTINON - ARTOSIN - ORINASE - TOLBUTAMIDE



P 607 Chlorpropamid



Alle Verbindungen dieser Gruppe stellen chemisch Derivate des Harnstoffs mit einer Aryl-Sulfonyl-Gruppe an einem Ende des Harnstoffs und einer Seitenkette (Radikal) am anderen dar. D 860 und P 607 haben den besten blutzuckersenkenden Effekt. Das Metahexamid, dessen Radikal mit einem Benzolabkömmling substituiert ist, hat noch eine stärkere Wirkung, jedoch sind die toxischen Nebenerscheinungen derart, daß diese Substanz für die Therapie nicht infrage kommt. LOUBATIÈRES stellte bereits 1944 die Beziehungen zwischen blutzuckersenkendem Effekt und chemischer Struktur am IPTD heraus. Die Aminogruppe in para-Stellung am Benzolring läßt sich sogar ohne Wirkungsverlust durch eine Methylgruppe oder ein Halogen ersetzen. Beim D 860 handelt es sich um das erste Präparat dieser Reihe (EHRHART). Im Gegensatz zum BZ 55, das noch antibakteriellen Charakter hat (ACHELIS und HARDEBECK; FRANKE und FUCHS), ist dieser beim D 860 nicht mehr vorhanden.

d-II) Die Beeinflussung der endokrinen Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels unter Sulfonylharnstoffderivaten.

LOUBATIÈRES konnte bereits 1944/46 nachweisen, daß nach Gaben von IPTD der Blutzucker abfällt. Ihm fiel auf, daß dies nur dann der Fall war, wenn bei den Versuchstieren die Pankreasfunktion noch erhalten war. Es wurde also durch das neue Mittel das blutzuckersenkende Inselsystem gefördert. Erhärtet wurde diese Feststellung durch die Untersuchungen beim jugendlichen Insulinmangeldiabetes mit BZ 55 und D 860 von BERTRAM, BENDTFELD und OTTO und beim totalpankreatektomierten Menschen von GOETZ, CREUTZFELDT, KÜMMERLE und KERN, die die Wirkungslosigkeit dieser Substanzen in diesen Fällen beschrieben.

VON HOLT, KÖRNER, KÜHNAU und FERNER glaubten, daß eine Hemmung des glukagonbildenden Zellsystems der Langerhans'schen Inseln den Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe erklären könne, weil sie eine Zerstörung der A-Zellen beim Kaninchen nach hohen Dosen von IPTD beobachtet hatten.

α) Das Verhalten der Langerhans'schen Inseln nach Gabe von Sulfonylharnstoffen.

Im Gegensatz zu FERNER und SCHMIDT und BLOBEL, die den Hemmeffekt der Sulfonylharnstoffe auf die glukagonproduzierenden A-Zellen bezogen, sprachen sich andere Autoren (KRACHT und RAUSCH-STROOMANN; KRACHT, VON HOLT und VON HOLT; VON HOLT, KRACHT, KRÖNER und VON HOLT) für einen Angriff nur an den B-Zellen aus. CREUTZFELDT und FINTER glaubten, daß die an den B-Zellen beobachteten Veränderungen ein Zeichen der Funktionsruhe seien. Im Tierversuch wiesen PFEIFFER, DITSCHUNEIT und SCHÖFFLING nach, daß der blutzuckersenkende Effekt der Sulfonylharnstoffe durch die Einwirkung auf die endokrine Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels zustande kommt. Im Tierversuch mit Kälbern konnten sie nachweisen, wie das insulinproduzierende B-Zell-System der Langerhans'schen Inseln durch Sulfonylharnstoffe zur Ausschüttung seiner mobilisierbaren Insulinreserven gebracht wurde. Nach Pankreatektomie oder beim Alloxandibabetes fehlte der blutzuckersenkende Effekt dieser Substanzen.

Auch MEHNERT fand diese Hypothese im Modellversuch am exstirpierten Pankreas des Hundes bestätigt. Er legte in die Arteria pancreatica duodenalis cranialis und in die dazugehörige Vene einen Kunststoffkatheter ein und ließ das exstirpierte Pankreas mit einer blutfreien Peristonlösung durchströmen. Es gelang ihm, nachzuweisen, daß der Insulingehalt im venösen Perfusat sowohl nach Durchströmung mit Sulfonylharnstoffen als auch mit Glukose erhöht war. Die folgende Abbildung gibt die graphische Darstellung dieses Versuches wieder.

entstehen könne. Dies wäre auch eine Erklärung für die Sekundärversager der Sulfonylharnstofftherapie.

PFEIFFER stellte demgegenüber auf dem IVE Congrès de la Fédération Internationale du Diabète 1961 in Genf fest, daß die durch Sulfonylharnstoffe ausgelöste Abgabe der mobilisierbaren Insulinreserven eine bessere Ökonomie des Insulinstoffwechsels mit allen günstigen Folgen für die Bilanz der Kohlenhydrate zur Folge haben würde. Die Sulfonylharnstoffe seien zu einer Überstimulierung der B-Zellen nicht fähig und, daraus folgernd, auch nicht zu einer Verschlechterung der Insulfunktion. Die fehlende Freisetzung biologisch aktiven Insulins wird nicht beeinflußt, und die Blutzuckerkurve bleibt auch nach Zuckerbelastung unter der Sulfonylharnstofftherapie diabetisch. Aus diesen Gründen wird auch eine Heilung des Diabetes mit Sulfonylharnstoffen nicht erreicht, und die Sekundärversager werden von PFEIFFER mit der schicksalhaften Progression von der inkompletten zur kompletten B-Zellen-Insuffizienz erklärt. Danach nimmt die Zahl der Sekundärversager mit der Dauer der Therapie gleichmäßig zu.

Neben anderen widersprach auch BÄNDER der von KRACHT über den Mechanismus der Sekundärversager geäußerten Meinung. BÄNDER führte über lange Zeit Fütterungsversuche an Ratten und Hunden mit hohen Dosen D 860 durch und untersuchte dann das Pankreas der getöteten Tiere. Die nach 9 Monaten Verfütterung von hohen Dosen D 860 durchgeführten Glukosebelastungsversuche zeigten sowohl bei den Ratten als auch bei den Hunden eine Verbesserung der Glukoseverwertung gegenüber unbehandelten Kontrolltieren. BÄNDER schloß daraus, daß das B-Zell-System nicht erschöpft sein kann. 10 Tage nach Absetzen des Präparates wurde ein Teil der Versuchstiere getötet. Im histologisch untersuchten Pankreas fand sich eine gewisse Degranulation der B-Zellen. Ein anderer Teil der Versuchstiere wurde 14 Tage nach Versuchsende getötet. Hier sah man ein völlig normales Granulationsbild der B-Zellen, bzw. hatte man den Eindruck vermehrter Granulabildung in den B-Zellen. Untersuchungen der B-Zellen nach Glukosebelastung zeigten exakt die gleichen Resultate, so daß man schließen konnte, daß es unter hohen Dosen D 860 weder zu einer Zerstörung noch zu

einer Erschöpfung des B-Zell-Systems kommt.

(3) Das Verhalten der Insulinaktivität im Blute nach Gabe von Sulfonylharnstoffen.

Die Bestimmung des kompliziert gebauten Polypeptidhormons Insulin im Blute hat erst in den letzten Jahren zu einigermaßen brauchbaren Methoden geführt. Diese Methoden beruhen auf dem Effekt von Insulin auf den Kohlenhydratstoffwechsel des isolierten Gewebes in vitro (GROEN, KAMMINGA, WILLEBRANDS und BLICKMANN; VALLANCE-OWEN und HURLOCK; RANDLE; WILLEBRANDS, VAN DER GELD und GROEN).

PFEIFFER benutzte das von MARTIN, RENOLD und DAGENAIS beschriebene Verfahren zur Bestimmung der sog. "Insulin-like-activity" im Serum (DITSCHUNEIT, CHANG-SU AHN, PFEIFFER und PFEIFFER; PFEIFFER, PFEIFFER, DITSCHUNEIT und CHANG-SU AHN). Zur Klärung der Frage einer meßbaren Ausschüttung von Insulin aus der Bauchspeicheldrüse des Menschen nach Gabe von Sulfonylharnstoffen mit der Fettgewebismethode bedienten sich die Autoren eines Falles von Inselzelladenom, weil hierbei insulinproduzierendes Inselzellgewebe im Überfluß vorhanden ist und nach Entfernung des Insuloms das Verhalten des Insulinstoffwechsels des Normalen im Vergleich geprüft werden kann.

Vor der Operation stieg die Nüchtern-Insulinaktivität auf Gabe von 25 mg D 860/kg Körpergewicht i. v. von einem wegen Inselzelladenoms ohnehin erhöhten Wert von 2100 μ E/ml Serum auf 6000 μ E/ml Serum an. 1/2 Stunde nach Sulfonylharnstoffgabe war das Maximum des Anstiegs erreicht, der von einem scharfen Blutzuckerabfall begleitet war. Nach Entfernung des Tumors ergab der gleiche Versuch bei nunmehr "normaler" Produktion von körpereigenem Insulin das prinzipiell gleiche Resultat. Innerhalb einer Stunde stieg die Nüchterninsulinaktivität von 200 auf 7000 μ E Insulin/ml (1 : 2 verdünnt) im Serum an.

Bei D 860-Belastung stoffwechselgesunder Menschen war ebenfalls ein Anstieg der Serum-Insulinaktivität im peripheren Blut nachweisbar. Einen noch stärkeren Anstieg der Serum-Insulinaktivität wiesen PFEIFFER und Mitarb. in einigen typischen Fällen von Altersdiabetes nach. Während bei den stoffwechselgesunden Personen der höchste Insulinwert mit dem Tiefstpunkt des Blutzuckerabfalls ca. 1/2 Stunde nach der Injektion von D 860 zusammenfiel und die beiden Werte nach 3 Stunden zum Ausgangswert zurückgekehrt waren, lagen bei den typischen Altersdiabetikern die Insulinwerte 1/2 Stunde nach

der Injektion mehrere 100 % über dem Ausgangswert und zeigten darüber hinaus eine signifikante Korrelation zum Blutzuckerabfall. Nach mehrfacher Belastung mit verschiedenen Sulfonylharnstoffen wurden die höchsten Anstiege der Insulinaktivitäten im Serum beobachtet. Typische jugendliche Insulinmangeldiabetiker zeigten demgegenüber auf die Injektion von D 860 keine Veränderungen des Insulinspiegels und keinen deutlichen Abfall des Blutzuckers.

Mit diesen Resultaten, die auch von VALLANCE-OWEN, JOPLIN und FRASER mit der Rattenzwerchfellmethode der Insulinbestimmung bestätigt wurden, ist an der primären Ausschüttung von endogenem Insulin nach Zufuhr von Sulfonylharnstoffen beim Altersdiabetiker und beim stoffwechselgesunden Menschen nicht mehr zu zweifeln.

Bis heute ist jedoch noch nicht restlos die Wirkung von Insulin auf den Stoffwechsel der Leber geklärt (DE DUVE; LEVINE und FRITZ; MAHLER, SHOEMAKER und ASHMORE; MADISON und UNGER; MADISON, COMBES, ADAMS und STRICKLAND). Von MILLER und DULIN, BERINGER und LINDNER, CREUTZFELDT und SÜTTERLE wurde eine Zunahme des Leberglykogens (BÄNDER und SCHÜTZ) nach Sulfonylharnstoffgaben bei Hungersituation beschrieben; es ist die Frage, ob dieser Mechanismus nicht doch auf dem direkten hepatischen Effekt des körpereigenen Inselzellhormons beruht. Sicher ist, daß der Mechanismus der Hypoglykämie nach Sulfonylharnstoffgaben nicht an die Anwesenheit der Leber gebunden ist. (DULIN und JOHNSTON; ASHMORE, CAHILL, EARLE und ZOTTU; RODRIGUEZ-INIGO, MORTON und LEVINE).

e) Die Biguanide und ihr Wirkungsmechanismus.

Die Kenntnis oral wirksamer blutzuckersenkender Substanzen ist wesentlich älter als die Sulfonylharnstofftherapie. Schon im Jahre 1918 beobachtete WATANABE, daß das Guanidin den Blutzucker beim Kaninchen zu senken vermag. Von FRANK, NOTHMANN und WAGNER wurden, auf den Beobachtungen WATANABES basierend, die Diguandine Synthalin A und B in die Klinik eingeführt. Diese Substanzen konnten sich jedoch für die Therapie des Diabetes mellitus nicht durchsetzen, weil nur leichte Fälle behandelt werden konnten. Die Mittel erwiesen sich bei hoher

Dosierung als leber- und nierentoxisch. Außerdem traten bei den Zuckerpatienten häufig Magen-Darm-Beschwerden auf. HESSE und TAUBMANN, SLOTTA und TSCHESCHE berichteten dann im Jahre 1929 von dem stark blutzuckersenkenden Effekt bestimmter Biguanid-Derivate im Tierversuch, ohne daß jedoch diese Verbindungen zunächst in der Klinik Verwendung fanden. Während der Jahre 1957 und 1958 wurden dann die ersten erfolgreichen klinischen und experimentellen Untersuchungen über Biguanid-Derivate veröffentlicht und zwar berichteten über das Phenyläthylbiguanid folgende Autoren: UNGAR, FREEDMANN und SHAPIRO; POMERANCE, FUJIY und MOURATOFF; KRALL und CAMERINI-DAVALOS, WILLIAMS, TANNER und ODELL. Die ersten Arbeiten über das Dimethylbiguanid waren von STERNE, STERNE und DUVAL. MEHNERT und SEITZ berichteten erstmalig über das Butylbiguanid.

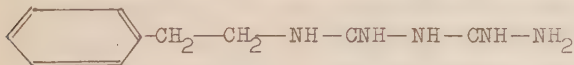
e-I) Chemische Konfiguration und hypoglykämische Wirkung der Guanidinderivate.



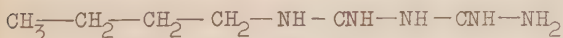
SYNTHALIN A



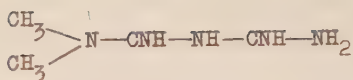
SYNTHALIN B



PHENYLÄTHYLBIGUANID (syn)



BUTYLBIGUANID (syn) - W 37 - SILUBIN



DIMETHYLBIGUANID (LA 6023)

Die Biguanide zählen zu den dimeren Kohlensäurederivaten. Als Salze sind sie im sauren Bereich stabile Verbindungen und erleiden im Alkalischen auch erst eine Rückspaltung bei höheren Temperaturen, wobei vor allem Amine, substituierte Harnstoffe, Guanidine und Guanylharnstoffe vorgefunden werden können. Das Wirkungsoptimum der Hypoglykämie bei den monoalkylsubstituierten Biguaniden liegt bei der n-Butylgruppe. Die monoalkylierte Verbindung übertrifft in ihrer hypoglykämischen Wirkung erheblich die mehrfach alkylierten Verbindungen. Chemisch unterscheiden sich die Biguanide von den Diguandidinen folgendermaßen:

- 1) Die Bildung von Wasserstoffgruppen am gleichen Molekül ist nur bei den Biguaniden möglich.
- 2) Nur die Biguanide vermögen ein konjugiertes System auszubilden.
- 3) Die Bildung schwerlöslicher intramolekularer Komplexe mit Schwermetallen wie Kupfer, die oft zur Isolierung verwandt werden, ist eine typische Eigenschaft der Biguanide.
- 4) Die Biguanide, nicht aber die Diguandidine können mit freien Säuren und Estern zu Triazinen, mit Aldehyden und Ketonen zu Dihydrotriazinen reagieren.

Im Tierversuch konnte von SÖLING, und CREUTZFELDT nachgewiesen werden, daß die blutzuckersenkende Wirksamkeit von Phenyläthylbiguanid und Butylbiguanid bei den verschiedenen Tierespezies wechselt. Während beim Meerschweinchen das Phenyläthylbiguanid stärker wirksam ist, ist es bei der Ratte das Butylbiguanid. Beim Hund wirkt nur das letztgenannte Präparat blutzuckersenkend. Die genannten Autoren fanden ferner bei ihren Versuchen viele Hinweise für eine Stimulierung des adrenergischen Systems. Das Phenyläthylbiguanid scheint in dieser Beziehung stärker wirksam zu sein als das Butylbiguanid. Butylbiguanid ist weiterhin weniger toxisch als das Phenyläthylbiguanid.

e-II) Der Wirkungsmechanismus der Biguanidderivate.

Die Tatsache, daß ein Medikament über Jahre hinaus an Patienten verabreicht werden soll, macht es wünschenswert, genaueres über den Wirkungsmechanismus dieses Medikamentes zu wissen, um den Gefahren einer möglichen Toxizität von vornherein begegnen zu können und Rückschlüsse auf den klinischen Anwendungsbereich des Präparates zu ziehen.

Nach WILLIAMS und STEINER soll der Ausgangspunkt der Biguanidwirkung in der Hemmung bestimmter Atmungsfermente liegen, die zu einer Anoxie des Gewebes führt. Diese Anoxie des Gewebes verursacht sowohl eine Steigerung der anaeroben Glykolyse und eine erhöhte Glukoseaufnahme in der Peripherie als auch eine Einschränkung der Glukoneogenese und eine Drosselung der Glukoseabgabe aus der an Glykogen verarmten Leber. Die genannten Mechanismen sollen für die hypoglykämische Wirkung der Biguanide verantwortlich sein. Diese Theorie jedoch, die außer von WILLIAMS und STEINER noch durch die Arbeiten anderer Autoren (WICK, LARSON und SERIF) gestützt wurde, widerspricht zu sehr den Ergebnissen der Klinik, als daß sie heute noch zu vertreten wäre. Es zeigten sich nämlich keine chronischen Schäden, besonders an den parenchymatösen Organen biguanidbehandelter Diabetiker, wie man sie hätte erwarten können. Auch zeigten die Untersuchungen von SADOW sowie MADISON und Mitarb., daß die Glukoseoxydation am Fettgewebe bei niedrigeren Biguanidkonzentrationen, die blutzuckersenkend wirksam waren, mit und ohne Zusatz von Insulin verstärkt war. MEHNERT konnte durch seine Untersuchungen nachweisen, daß die freien Fettsäuren im Serum biguanidbehandelter Diabetiker gegenüber auf andere Weise behandelten Zuckerkranken keine höhere Konzentration aufwiesen. Dies ist insofern interessant, als eine Erhöhung der Konzentration der freien Fettsäuren Hinweise auf eine gestörte Glukoseutilisation und eine Bereitschaft zur Ketose geben konnte.

Gegen die Annahme einer gesteigerten anaeroben Glykolyse sprechen auch die Befunde, die von SÖLING und Mitarb. auf Grund von Lactat- und Pyruvatbestimmungen im Blut von Diabetikern und von gesunden Versuchstieren erhoben wurden. Auch

die Untersuchungen von MEHNERT sprechen dagegen. Der Autor sah nur geringe Unterschiede in der Lactatausscheidung verschieden behandelter Diabetiker, darunter auch solcher, die mit Biguaniden behandelt worden waren.

SÖLING und CREUTZFELDT vertreten die Meinung, daß eine Steigerung der aeroben Glukoseverwertung zur Blutzuckersenkung führe und daß daran eine adrenergische Komponente der Biguanidwirkung mitbeteiligt sei.

Die Biguanide führen nicht zu einer Steigerung der Insulinsekretion aus der Bauchspeicheldrüse, wie MEHNERT dies, im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffderivaten, am frisch extirpierten Pankreas des Hundes im Modellversuch nachweisen konnte (Abb. 1). Er fand nach Zusatz von Butylbiguanid zum Perfusat keine Erhöhung der Insulinkonzentration im venösen Perfusat, hingegen zeigte sich eine starke Insulinausschüttung noch 40 min. nach Zusatz von Glukose zum Perfusat. Die folgende von Mehnert übernommene Abbildung veranschaulicht den Versuch:

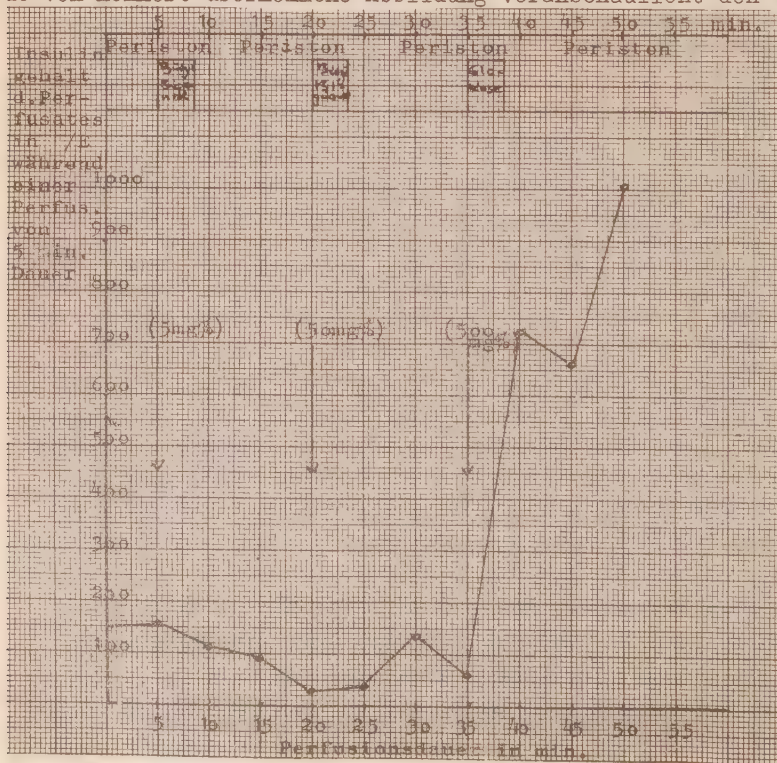


Abb. 2. Extracorporale, blutfreie Perfusion von Butylbiguanid und Glukose am frisch extirpierten Pankreas des Hundes. (nach Mehnert)

Neueste Untersuchungen von CREUTZFELDT, DEUTICKE und SÖLING machen die Annahme wahrscheinlich, daß ein wesentlicher Teil der Biguanidwirkung in die peripheren (Muskel- oder Fett-) Gewebe zu lokalisieren ist, wobei eine Potenzierung der Insulinwirkung möglich zu sein scheint.

Zusammenfassend kann man also feststellen, daß bei therapeutischer Dosierung bisher sich keine Zeichen für eine chronische Toxizität der Biguanide haben erkennen lassen und daß die Biguanide offenbar extrapankreatisch wirken, da sie ihren hypoglykämisierenden Effekt bei allen Diabetesformen entfalten, gleichgültig, ob noch körpereigene Insulinproduktion vorhanden ist oder nicht.

f) Diätetik des Diabetes mellitus.

Vor der Entdeckung des Insulins galt als oberstes Gesetz der Diabetesbehandlung das Prinzip der Schonung des Inselapparates durch Entzug der Kohlenhydrate aus der Nahrung. Der Kalorienbedarf wurde bevorzugt durch Fette und Eiweiß gedeckt. Das Ziel dieser Behandlung war die Normalisierung des Blutzuckers und die Harnzuckerfreiheit.

Als eine der bekanntesten kohlenhydratarmen und fettreichen Kostformen verdient die PETRENSche Gemüse-Fett-Diät Erwähnung. Es ist PETRENS Verdienst, erkannt zu haben, daß die Verbindung hoher Fettgaben mit wenig Eiweiß Hyperglykämie, Glykosurie und die Produktion von Ketonkörpern stark dämpft. Heute hat diese Kostform jedoch keine Berechtigung mehr. Schon im Jahre 1902 beschrieb C. v. NOORDEN die Haferkur. Er erklärt die Wirkung der Hafertage wie folgt: In geeigneten, günstigen Fällen steigt zwar im Beginn die Glykosurie manchmal etwas an, am 2. oder 3. Tag aber sinkt sie bedeutend und mit ihr oder sogar in relativ noch stärkerem Grade sinkt die Ketonurie. Häufig wird schon während der ersten Haferperiode der Harn zuckerfrei; wenn dies nicht der Fall ist, so kann man doch noch an den folgenden Gemüse- bzw. Hungertagen damit rechnen.

Die Einführung von Hafertagen in die Therapie des Diabetes durch C. v. NOORDEN schlug eine erste Bresche in die alte Auffassung, daß möglichst wenig Kohlenhydrate gegeben werden müßten. Auch sprach dafür die Beobachtung, daß viele Zuckerpatienten auflebten, wenn man ihnen eine freiere Diät bezüglich des Kohlenhydratgehaltes gestattete.

Ein mäßig erhöhter Blutzucker und eine geringe Restglykosurie (10 - 20 g) wird bei der heutigen Einstellung der Diabetiker allgemein toleriert. Man ist im Laufe der Jahre vom Prinzip der Schonung des Inselorgans zur Übung des Inselorgans übergegangen. Der Organismus des Diabetikers ist mit seinen Regulationsmechanismen bei steigendem Zuckergehalt des Blutes bestrebt, die Oxydationen des Zuckers und die Glykogensynthese zu erzwingen. Er schränkt die Abgabe der insulinantagonistischen Hormone des Hypophysen-Vorderlappens ein und veranlaßt

eine vermehrte Ausschüttung von Insulin aus dem Pankreas. Die Folge davon ist, daß das Glukoseäquivalent steigt. Solange die Oxydationen aufrechterhalten werden können, kommt es nicht zu einer Azidose. Erst wenn alle kompensatorischen Mechanismen ausfallen, bricht der Stoffwechsel zusammen. Die heute gebräuchlichen diätetischen Maßnahmen unterstützen diese Selbststeuerungen des Organismus. STAUB konnte schon 1921 den Beweis dafür erbringen, daß die Verabreichung kleiner Glukosemengen beim Diabetiker einen regulatorischen Ausgleich schafft, der der Zelle bei dem bestehenden Insulinmangel mehr Betriebsstoff zuführt und die für die Verbrennungsprozesse notwendigen Glykogenreserven bereitstellt. Um den Zuckermangel der Zelle zu beseitigen, besteht die heute verabreichte Zuckerdiät vor allen Dingen in einer ausreichenden Zufuhr von Kohlenhydraten, die, falls notwendig, durch Insulingaben, Sulfonylharnstoffe, Biguanide oder mit der Kombination dieser Substanzen kompensiert werden müssen. Dabei ist es wichtig, daß die Mengen dieser Therapeutika möglichst niedrig gehalten werden und daß trotzdem eine annähernd optimale Kohlenhydratbilanz besteht, wobei zur Vermeidung der Hypoglykämie neigung eine Sicherheitglykosurie (10 - 20 g) toleriert wird.

Durch die Verabreichung einer kohlenhydratreichen Diät werden die Oxydationsvorgänge verbessert, die Bildung von Ketonkörpern wird verhindert. Erst bei darniederliegender Zuckerverbrennung können sich Ketonkörper vermehrt bilden. Durch die Verbesserung der Oxydationsvorgänge unter kohlenhydratreicher Standard-Diät wird auch das endogen gebildete Insulin, welches vorher in der Azidose verpuffte, wieder voll wirksam. Die nachstehend aufgeführten antiketogenen Diäten finden die Erklärung ihrer Wirksamkeit in dem oben Geschilderten:

- 1) Hafertage
- 2) Obsttage
- 3) Hafer-Obst-Tage
- 4) Modifizierte FALTA-sche Mehlfrüchtetage.

Weitere Vorteile der kohlenhydratreichen Diäten sind eine weitgehende Verhinderung des Auftretens comatöser Zustände, die Vermeidung des Insulinschocks und die Steigerung des Wohlbefindens des Diabetikers.

Um die Bildung von Ketonkörpern zu verhindern, kann in der Diät natürlich noch die Zufuhr der Ketonkörperbildner eingeschränkt werden. Einmal sei hier die eiweißarme und mäßig fettreiche Diät von FALTA genannt, zum anderen die von ADLERSBERG und PORGES beschriebene eiweißreiche und fettarme Diät. Heute hat die Forderung allgemeine Gültigkeit, daß die Diät des Diabetikers fettarm sein soll. Die Fette haben nämlich einen fördernden Einfluß auf die Abgabe der insulinantagonistischen Hormone des Hypophysenvorderlappens. Ist die Fettzufuhr also gering, so steigt die Kohlenhydratassimilation und die Insulinwirkung wird stärker.

Tierisches Eiweiß ist bei der heutigen Diätform in beliebiger Menge erlaubt, wobei erwähnenswert ist, daß die Eiweißmenge, die über das physiologische Eiweißminimum (70 - 80 g) zugeführt wird, energetischen Zwecken dient, d. h. in Kohlenhydrate umgewandelt wird.

Bevor der dekompensierte Diabetiker auf eine Dauerkost eingestellt wird, ist es zweckmäßig, ihn mit einer der sog. Einstellungsdiäten in eine optimale Stoffwechsellage zu bringen. Über die antiketogenen Diäten haben wir bereits berichtet - sie kommen also bei azidotischer Stoffwechsellage zur Anwendung. Bei fehlender Azidose mit hohen Glykosurien, wie sie vorwiegend beim dekompensierten Altersdiabetiker vorkommen, werden zum Zwecke der "Entzuckerung" (PFEIFFER) 1 - 2 Tage lang die höchst kohlenhydratarmen Gemüsetage vor dem Beginn der Standarddiät verordnet. An diesen Tagen darf Gemüse (keine Hülsenfrüchte), welches mit höchstens 15 g Fett oder etwas Fleischbrühe zubereitet wird, in beliebiger Menge gegessen werden. An diesen Tagen unterbleibt die Insulin-Injektion. Die Standarddiät muß den Arbeits- und Lebensbedingungen des Zuckerkranken angepaßt sein. Fettsüchtige Diabetiker müssen kalorisch kanpp bei ausreichender Kohlenhydratzufuhr (besonders in Form von Obst), magere Diabetiker dagegen kalorienreich ernährt werden. Die Kohlenhydrate sollen über den Tag verteilt werden, wobei die Verabreichung von 3 Haupt- und 3 Zwischenmahlzeiten zweckmäßig erscheint.

Heute allgemein üblich ist eine Diabetikerkost, die 2000 - 2500 Kalorien enthält, wovon mindestens die Hälfte des

Nahrungsbedarfs mit Kohlenhydraten abgedeckt wird. Sie soll weiterhin fettarm und relativ eiweißreich sein (BERTRAM). Ausgegangen wird dabei im allgemeinen von der Standarddiät, die etwa 1800 - 2000 Kalorien enthält und dann entsprechend den Bedürfnissen des einzelnen Kranken durch Zulage von Obst oder anderen Kohlenhydratträgern bei Beibehaltung vor allem der niedrigen Fettmenge auf eine höhere Kalorienzahl nach dem Arbeitskalorienbedarf aufgebaut wird.

Nachstehend sei der Plan einer Standard-Diät, wie er von BERTRAM angegeben wurde, wiedergegeben:

250 g KOHLENHYDRATE - 70 g FETT - 80 g EIWEISS
= 2 0 0 0 KALORIEN

MORGENS: 150 g Vollkornbrot, 15 g Butter oder Margarine, 1 Ei oder magerer Aufschnitt, Käse, Kaffee oder Tee, wenig Milch.

VORMITTAGS: 250 g Äpfel oder anderes Obst.

MITTAGS: Fleischbrühe, mageres Fleisch oder magerer Fisch, 15 g Fett, Gemüse, Salate, 125 g Kartoffeln, 125 g Äpfel oder anderes Obst.

NACHMITTAGS: 50 g Vollkornbrot oder 25 g Knäckebrot, 10 g Butter oder Margarine, Kaffee oder Tee, wenig Milch.

ABENDS: 150 g Vollkornbrot, 15 g Butter oder Margarine, magerer Aufschnitt oder Fisch oder Käse, Salate.

SPÄTER: 125 g Äpfel oder anderes Obst oder 1/4 l Obstsaft.

* 55 g als Butter oder pflanzliches Fett + 15 g als "verstecktes" Fett.

Berechnet wird die Menge der Kohlenhydrate heute nach der sog. Broteinheit (B. E.), wobei 1 B. E. 25 g Vollkornbrot = 12 g reinem Zucker (Kohlenhydrat) entspricht.

Im folgenden geben wir die ebenfalls von BERTRAM angegebene Austauschabelle für die Kohlenhydrate wieder, die für jeden Zuckerpatienten eine wertvolle und unentbehrliche Hilfe bei der Zusammenstellung seines Kostplanes darstellt.

Ähnliche Austauschabellen finden sich in jedem Lehrbuch und in jeder Broschüre für Zucker Kranke.

AUSTAUSCHTABELLE FÜR DIE KOHLENHYDRATE

Je 25 g Kohlenhydrate (entspr. 2 B. E.) sind enthalten in:

- 50 g Vollkorn-, Grahambrot, Pumpernickel
- 40 g Weißbrot - 1 Brötchen
- 30 g Weizen-, Roggenmehl, Maizena, Buchweizen-, Hafer-Gerstengrütze, Reis, Sago, Reismehl, Graupen
- 25 g Knäckebrot
- 50 g Hülsenfrüchte (Bohnen, Erbsen, Linsen)
- 125 g Kartoffeln (2 hühnereigroße)
- 250 g Äpfel, Birnen, schw. Johannisbeeren, Kirschen, Pfirsichen - mit Steinen
- 400 g Apfelsinen, Mandarinen mit Schale, Pflaumen mit Steinen, reifen Stachelbeeren
- 500 g Erdbeeren, Brombeeren, Aprikosen, Quitten, roten Johannisbeeren
- 600 g Heidelbeeren, Himbeeren
- 1000 g grünen Stachelbeeren

Keine Bananen - keine Weintrauben
kein überreifes Obst

- 1/2 1 reinem, ungesüßtem Obstsaft (Äpfel, Erdbeeren, Johannisbeeren, Himbeeren)
- 1/2 1 Voll- oder Magermilch
- 2/3 1 saurer oder Buttermilch
- 1/2 1 Naturwein (mit deklariertem K. H.-Gehalt)

Kein Bier - kein Sekt - kein Likör

Einige grundlegende Einzelheiten, die für die Einstellung von Wichtigkeit sind, müssen noch erwähnt werden.

Verboten sind folgende Nahrungsmittel:

Reiner Zucker, Süßigkeiten, Gebäck, Teigwaren (Nudeln, Makkaroni) und Honig.

Diese Nahrungsmittel werden zu schnell vom Darm resorbiert und können zu einer plötzlichen Überschwemmung des Organismus mit Zucker führen. Wegen der langsameren Resorption sind die anderen kohlenhydrathaltigen Nahrungsmittel, wie Vollkornbrot, Kartoffel, Obst und Gemüse weniger bedenklich.

An Süßstoffen bzw. Süßungsmitteln sind erlaubt:

Saccharin, Sukrinetten, Sionon und Fruchtzucker, wobei der Fruchtzucker wegen seines Kohlenhydratgehaltes voll berechnet werden muß.

An der Medizinischen Universitätsklinik Mainz ist als Basistherapie für die Diäteeinstellung eine Standard-Diät eingeführt, die etwa den Angaben von BERTRAM entspricht.

2) EINSTELLBARKEIT DER VERSCHIEDENEN DIABETESFORMEN IN ABHÄNGIGKEIT VON KONSTITUTION, ALTER UND THERAPIEBEDINGUNGEN.

a) Insulinmangeldiabetes.

Der Diabetes mellitus ist nach der klassischen Beschreibung in der Pathologie des Menschen ein Syndrom, das durch Polyurie, Durst, Hunger, Gewichtsabnahme und andere Symptome gekennzeichnet ist, die auf Hyperglykämie, Glykosurie und gestörten Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsel zurückzuführen sind. Die Entdeckung von V. MERING und MINKOWSKI, daß die Entfernung des Pankreas beim Hund die Symptome eines Diabetes hervorruft, schien zu beweisen, daß das Syndrom beim Menschen, mit dem beim Hund erzeugten, identisch ist. Die Entdeckung des Insulins durch die Kanadier BANTING und BEST und die Tatsache, daß adäquate Mengen dieses Hormons die Stoffwechselstörungen sowohl beim pankreaslosen Hund als auch beim Diabetespatienten bessern können, bedeutete eine weitere Unterstützung der Hypothese, daß der Diabetes mellitus des Menschen durch den gleichen Mechanismus verursacht wird, der auch beim pankreaslosen Hund das Syndrom hervorruft.

Der Insulinmangeldiabetes ist durch eine primäre Insuffizienz des Inselpankreas bedingt und wird auch als Unterfunktions-, asthenischer oder magerer Diabetes bezeichnet. Dieser ist in etwa identisch mit der durch Pankreasexstirpation beim Hund erzeugten Diabetesform.

WRENSHALL und Mitarb. fanden bei den Patienten, die schon in der Jugend an Diabetes erkrankt waren, sehr niedrige Konzentrationen von extrahierbarem Insulin, und zwar weniger als 10 % der Konzentration der nichtdiabetischen Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu fanden sie bei den sog. Altersdiabetikern eine durchschnittliche Konzentration extrahierbaren Insulins von ungefähr 50 % gegenüber jener der nichtdiabetischen Kontrollgruppe.

Der Insulinmangeldiabetes tritt meist vor dem 30. Lebensjahr auf. Er bevorzugt den leptosomen, asthenischen Habitus. Es besteht meist Vagotonie, Hypotonie und Magersucht, Neigung zur Ketonurie verbunden mit diabetischer Comabereitschaft bei im allgemeinen guter therapeutischer Prognose. Diese Diabetes-

form ist insulinempfindlich. Wir verdanken FALTA die Klassifizierung der beiden großen Diabetesgruppen nach ihrer Insulinempfindlichkeit.

Durch Insulinmangel kommt es zu einer Störung der Zuckerverbrennung und daraus folgend zu fortgesetztem Glykogenschwund in der Leber und in der Muskulatur, weiterhin zu Störungen des Fettstoffwechsels, die die Bildung von Ketonkörpern nach sich ziehen. Die Charakteristika des Insulinmangeldiabetes sind Hyperglykämie, Glykosurie und Azidose. Diese klinischen Zeichen lassen sich durch Insulingaben restlos beseitigen. Die Domäne der Insulintherapie ist also der Insulinmangeldiabetes. Ganz besonders strenge Anforderungen müssen an die Einhaltung der Diät beim Insulinmangeldiabetiker gestellt werden. Wie schon KNICK und EMRICH 1956 feststellten, besteht eine sichere Relation zwischen Diabetestyp und klinischer Einstellbarkeit mit den Sulfonylharnstoffderivaten. Wie diese Autoren nachweisen konnten, überwiegen die negativen auf die Sulfonylharnstoffderivate nicht reagierenden Fälle erheblich beim hyperthyreotischen asthenischen Typ. Auch andere Autoren, wie FRANKE und FUCHS, BERTRAM, BENDFELDT und OTTO, ACHELIS und HARDEBECK, MOHNIKE und STÖTTER haben schon frühzeitig auf die enge Korrelation zwischen Therapieerfolg und somatischem Konstitutionstyp hinweisen können. Die von MOHNIKE und STÖTTER publizierten Darstellungen der Korrelationen zwischen Lebensalter und Einstellbarkeit und die Beziehungen zwischen Diabetestyp und Einstellbarkeit auf das Sulfonylharnstoffderivat D 860, die wir nachstehend wiedergeben, haben auch heute noch ihre Gültigkeit.

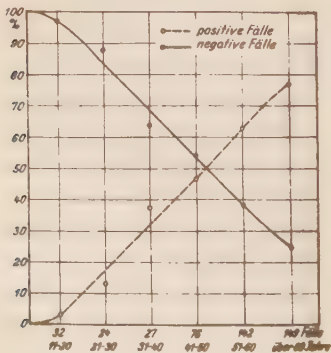


Abb. 3 Korrelation zw. Lebensalter und Einstellbarkeit auf D 860 (nach Mohrike u. Stötter)

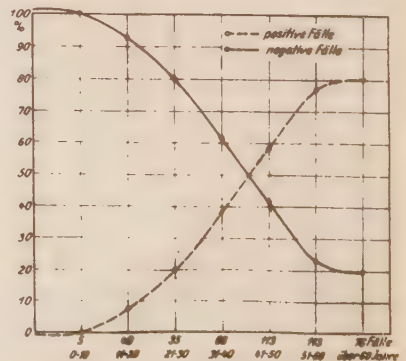


Abb. 4 Korrelation zw. Manifestationsalter und Einstellbarkeit auf D 860 (nach Mohrike u. Stötter)

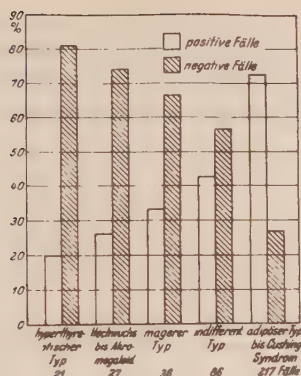


Abb. 5 Beziehung zw. Diabetestyp und Einstellbarkeit auf D 860 (nach Hohnike u. Stötter)

KNICK und EMRICH erhoben in ihrer 1956 erschienenen Veröffentlichung die Forderung, bei allen Diabetes-Neuerkrankungen eine probatorische Therapie mit Sulfonylharnstoffderivaten unter initialem hochdosierten Insulinschutz durchzuführen und begründeten ihre Forderung mit ihren Erfahrungen bei der Ersteinstellung von 4 konstitutionstypologisch zur Gruppe der asthenischen Jugendlichen (18. - 25. Lebensjahr) gehörenden Insulinmangeldiabetiker. Die Ersteinstellung dieser Versuchsgruppe wurde, wie auch bereits von OTTO geschildert, auf folgende Weise vorgenommen: Unter diätetischem Regime (Diabetes-Standardkost mit 232 g KH, 53 g Fett, 95 g Eiweiß = 1840 Kalorien) und alleiniger Verabreichung von D 860 kam es zunächst zu einer erheblichen Verschlechterung der Stoffwechselsituation, die nur durch eine hochdosierte Alt-Insulin-Behandlung in fraktionierten Dosen und anschließender Umstellung auf Kombinations- bzw. Depotpräparate ausgeglichen werden konnte. In allen Fällen war schließlich unter konstanter Verabreichung hochdosierter D 860-Dosen eine erhebliche Reduktion der Insulinmenge mit anschließender Absetzung der Injektionstherapie möglich. Der Stoffwechsel blieb weiterhin unter Gaben einer peroralen Erhaltungsdosis von D 860 voll kompensiert. Die Stoffwechsellage war auch nach Kontrollen nach 8 und 12 Wochen ausgeglichen.

Die Erklärung für diese Erfolge ist wohl nur so möglich, daß

die erst seit kurzer Zeit manifest gewordenen Diabetiker ein Inselorgan besitzen, welches noch nicht völlig erschöpft ist und noch unter der protektiven Medikation soweit als möglich zur physiologischen Restitution gebracht werden kann. OTTO berichtete über ähnliche Erfolge beim jugendlichen Insulinmangeldiabetiker.

Bei den oben geschilderten Patienten scheint es sich nach den heutigen Kenntnissen vom Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffderivate nur um Einzelfälle zu handeln.

Die Behandlung des Insulinmangeldiabetes mit Biguaniden kommt nach Ansicht der meisten Autoren, wie beispielsweise STÖTTER, ROSENKRANZ, KRALL, BRADLEY und WHITE u. a. nur bei solchen Patienten in Betracht, die unter einem schwer einstellbaren instabilen Diabetes mit Neigung zu Hyperglykämie und Hypoglykämie leiden. Die Biguanide sind hier nur in Verbindung mit den unbedingt notwendigen Insulinmengen, die der jugendliche Organismus unter allen Umständen für sein Wachstum und seinen Gesamtstoffwechsel braucht, verwendbar.

STÖTTER warnt eindringlich davor, beim jugendlichen oder kindlichen Diabetiker unter zusätzlicher Biguanidgabe die Insulinmenge zu reduzieren. KRALL, BRADLEY und WHITE, die unter Zugabe von Biguaniden auch eine wesentliche Verbesserung und Stabilisierung mit geringerem Auftreten hypoglykämischer Reaktionen beobachten konnten, berichten jedoch von Insulinsparungen, die soweit gehen können, daß eine vorher notwendige zweite Insulininjektion überflüssig wird und nurmehr eine Injektion eines Verzögerungsinsulins täglich erforderlich wird. Die heute allgemein gültige Meinung der meisten Autoren geht dahin, daß nur eine Stabilisierung der sonst schlechten Stoffwechsellage, nicht jedoch die Verringerung der Insulindosis die zusätzliche Verabreichung von Biguaniden rechtfertigt (WILLIAMS, TANNER und ODELL, MEHNERT und SEITZ). MEHNERT berichtet, daß der Stabilisierungseffekt bei Anlegen strenger Maßstäbe nur in etwa der Hälfte der auf andere Weise nicht zu stabilisierenden Diabetesfälle zu beobachten, dann aber außerordentlich eindrucksvoll sei.

b) Gegenregulationsdiabetes.

Der Gegenregulationsdiabetes ist nach heutiger Auffassung zumindest zum Teil extrainsulär bedingt. Er wird auch als Alters-, Überfunktions-, sthenischer oder fatter Diabetes bezeichnet.

Die Definition Gegenregulationsdiabetes wurde von FALTA geprägt. Man versteht darunter jene Formen, bei denen die Kohlenhydratverwertung nicht primär durch einen Insulinmangel, sondern durch ein Überwiegen der Gegenspieler des Insulins gestört ist. Es besteht also keine anatomische sondern eine funktionelle Beeinträchtigung des Inselorgans, das nicht mehr in der Lage ist, das Überwiegen der Gegenspieler zu kompensieren. Bei diesen Gegenspielern handelt es sich um die insulinantagonistischen Hormone des Nebennierenmarks, der Nebennierenrinde, der Schilddrüse und des Hypophysenvorderlappens. Die reinste Form der diabetischen Stoffwechselstörung beim Gegenregulationsdiabetes finden wir beim Morbus CUSHING und bei der Akromegalie.

Der Gegenregulationsdiabetes tritt meist jenseits des 30. bis 40. Lebensjahres auf. Er bevorzugt den pyknischen (sthenischen) Habitus und geht häufig mit einer Hypertonie und ausgesprochener Sympathicotonie einher. Die Gegenregulationsdiabetiker sind im allgemeinen relativ insulinresistent und besitzen nur geringe Neigung zur Ketonurie. Das Coma diabeticum ist im Gegensatz zum Insulinmangeldiabetes selten, meist atypisch und von schlechter Prognose.

Da, wie oben schon erwähnt, bewiesen ist, daß die Anti-Insulinwirkung der Hormone des Hypophysenvorderlappens, der Nebennierenrinde und anderer Drüsen eine Zunahme des Insulinbedarfs bewirken können, lag es nahe, diesen Mechanismus näher zu untersuchen. Das Syndrom, das durch übermäßige Sekretion oder durch Zufuhr dieser Hormone entstand, unterschied sich jedoch wesentlich von der Stoffwechselstörung beim Gegenregulationsdiabetes und es wurden auch keine Beweise einer erhöhten Aktivität dieser Drüsen bei Diabetikern gefunden. Die Isolierung eines blutzuckererhöhenden, glykogenolytischen Faktors, des Glukagons - das aus den Alpha-Zellen der Langerhans'schen Inseln herrührt - hat zu der Hypothese geführt,

daß der Diabetes des Menschen durch eine stark erhöhte Sekretion dieses Faktors verursacht werden könnte. MIRSKY und Mitarbeiter sahen jedoch bei der Entfernung des Pankreas eines alloxandiabetischen Hundes eher eine Verschlimmerung als eine Besserung der endogenen Stoffwechselstörung. Die Autoren konnten ferner nachweisen, daß die Zerstörung der Alpha-Zellen mit Hilfe von Kobaltverabreichung nicht zu Hypoglykämie oder zu einer Besserung eines Alloxandiabetes führt.

Um die sich widersprechenden Meinungen über die Wirkung des Glukagons auf die periphere Zuckerverwertung zu klären, stellte LINKE ausgedehnte Untersuchungen bei Diabetikern, bei Leberkranken und bei gesunden Menschen an. Er kam zu dem Ergebnis, daß Glukagon die periphere Zuckerverwertung beim Zuckerkranken wie auch beim gesunden Menschen erhöht. Weiter stellte er fest, daß Glukagon plus Insulin die periphere Zuckerverwertung um fast das Doppelte gegenüber Insulin allein steigert. Weder durch Insulin oder Glukagon noch durch Insulin plus Glukagon kann die signifikant verminderte Zuckerverwertung bei schwerer Leberparenchymschädigung verbessert werden. LINKE bestätigte die BÜRGER'sche Theorie, nach welcher Insulin und Glukagon synergistisch in der Richtung einer Steigerung und Beschleunigung des Kohlenhydratumsatzes wirken.

Beim Gegenregulationsdiabetes ist noch eine gewisse Selbstregulation des Kohlenhydratstoffwechsels erhalten. Der Beweis dafür kann durch die Anwendung kohlenhydratfreier Gemüse-, Fett- oder Eiweißstage erbracht werden. Die Gegenregulationsdiabetiker werden nach einigen solchen verkappten Hungertagen zuckerfrei und auch ihr Blutzuckertagesprofil sinkt deutlich bis zum Normalbereich ab. Sie sind also in der Lage, noch genügend Insulin zu produzieren, um im Nüchternzustand ihren Kohlenhydratstoffwechsel zu kompensieren. In machen Fällen ist die diabetische Stoffwechsellage nicht allein durch eine verminderte Insulinproduktion, sondern zusätzlich noch durch eine verzögerte Ausschüttung von Insulin gekennzeichnet. BÜRGER glaubt, daß die Mehrzahl der Fälle von menschlichem Diabetes, und das sind wohl die Gegenregulationsdiabetiker, zugleich auf eine angeborene Schwäche des Inselpankreas zu-

rückzuführen sei.

Nach dem oben Gesagten kommen wir nun zu den Therapiebedingungen des Gegenregulationsdiabetes. Wie schon erwähnt, besteht beim Gegenregulationsdiabetes eine relative Insulinresistenz. Der Begriff Insulinresistenz sagt aus, daß der tägliche Insulinbedarf die physiologische Tagesdosis erheblich übertreffen kann. Fast alle Diabetiker, die mit exogenem Insulin behandelt werden, entwickeln in gewissem Maße zirkulierende, insulinneutralisierende Antikörper gegen das verabfolgte Insulin. Das exogene Insulin wird an den Antikörperkomplex gebunden, kann wieder dissoziieren und somit teilweise wirksam werden, während der überwiegende Teil abgebaut wird, ohne eine Stoffwechselwirkung entfaltet zu haben. Es ist trotzdem selten, daß ein so hoher Antikörperspiegel erreicht wird, daß eine Insulinbehandlung unmöglich wird. Wo dies trotzdem der Fall ist, kann man versuchen, eine möglichst gute Stoffwechsellage mit einer kombinierten Behandlung von Insulin und Sulfonylharnstoffen oder Biguaniden zu erreichen.

Die Verwendung von Sulfonylharnstoffderivaten ergibt sich aus den theoretischen Verhältnissen der Pankreashistologie, wobei PFEIFFER, DITSCHUNEIT und SCHÖFFLING versucht haben, die Frage zu klären, ob durch die Sulfonylharnstoffe nicht nur eine Steigerung der Sekretion (primär), sondern auch der Mehrproduktion (sekundär) von körpereigenem Insulin beim Altersdiabetiker zu bewirken sei. Wie schon erwähnt, gelang es WRENSHALL, aus der Bauchspeicheldrüse verstorbener Altersdiabetiker normale, mitunter sogar erhöhte Insulinquantitäten zu extrahieren.

Andere Autoren (BORNSTEIN und LAWRENCE, VALLANCE-OWEN, HURLOCK und PLEASE) haben sogar normale bis erhöhte Insulinwirkungen im Blute von Altersdiabetikern messen können. Warum aber werden diese Altersdiabetiker, die in der Lage sind, Insulin in ausreichender Menge zu produzieren und zu sezernieren, zuckerkrank? Den Beweis für die biologische Aktivität dieses Insulins und die Tatsache, daß dasselbe nicht durch Hemmfaktoren völlig neutralisiert wird, erbrachte der Erfolg der eine Insulinausschüttung herbeiführenden peroralen Behandlung.

Es gelang PFEIFFER und Mitarb., die Beeinträchtigung der Inselfunktion beim Altersdiabetiker nachzuweisen. Sie machten vergleichende Belastungsversuche bei Stoffwechselgesunden und bei Altersdiabetikern, indem sie Traubenzucker, Sulfonylharnstoffe und das als diabetogen bekannte hypophysäre Wachstumshormon zuführten und die Insulinaktivität im Serum vor und nach Gabe dieser Substanzen bestimmten. Sie kamen zu dem Schluß, daß beim Altersdiabetiker eine weitgehende Starre der Insulinsekretion vorliegt, die zwar zur ausreichenden Anpassung an den wechselnden Blutzuckerspiegel unfähig ist, azidotische Stoffwechselentgleisungen in der Regel jedoch verhindert. Diese Starre der Insulinsekretion wird durch Sulfonylharnstoffe durchbrochen, und es zeigte sich, daß der Altersdiabetiker noch stärker mit einer Insulinausschüttung auf die Sulfonylharnstoffe reagiert als der Stoffwechselgesunde. Eine weitere Frage war die nach der Regenerationsgeschwindigkeit mobilisierbarer Insulinreserven nach wiederholten intravenösen Belastungen mit Sulfonylharnstoffen. Es wurden stoffwechselgesunden Personen und Altersdiabetikern nach 90 Minuten, 4, 8 und 24 Stunden Sulfonylharnstoffe injiziert, und es zeigte sich, daß keine der beiden Gruppen in der Lage ist, auf eine zweite Injektion 90 Minuten nach der ersten Gabe schon wieder mit einer Freisetzung von Insulin zu reagieren, obwohl die Konzentration des Präparates im Blut wieder angestiegen ist. Der Stoffwechselgesunde antwortet auf erneute Sulfonylharnstoffinjektionen nach 4 und 8 Stunden mit einem Anstieg der Insulinaktivitäten im Serum, während der Altersdiabetiker auf diese Injektionen noch keine Reaktion zeigt. Bei der neuerlichen Applikation des Medikamentes nach 24 Stunden reagiert der Altersdiabetiker erst wieder mit einer ausgiebigen Insulinausschüttung und entsprechendem Blutzuckerabfall. PFEIFFER und Mitarb. bezeichnen dieses Ergebnis als verlängerte Refraktärperiode des Altersdiabetikers gegenüber dem Insulin mobilisierenden Reiz des Sulfonylharnstoffs. Wegen dieser verlängerten Refraktärperiode halten es die Autoren auch für wenig zweckmäßig, die Tabletteneinnahme auf zwei tägliche Portionen zu verteilen. Das Inselzellsystem befindet sich ja entsprechend dem Ergebnis des oben geschilderten Ver-

suches nach der morgendlichen Gabe des Medikamentes abends noch im funktionellen Refraktärstadium, so daß die zweite Tablettengabe wirkungslos bleiben muß.

STÖTTER hingegen zieht die Verteilung der Gesamtdosis in zwei tägliche Einzeldosen der einmaligen Verabreichung der Gesamtdosis am Morgen vor. Der Autor begründet dieses Vorgehen folgendermaßen: Gibt man das Sulfonylharnstoffderivat D 860 in einer Einzeldosis so steigt die Serumkonzentration in den ersten zwei Stunden stark an und erreicht zwischen der 2. und 4. Stunde ihr Maximum. Nach 4 Stunden ist eine maximale Serumkonzentration von 12 mg% erreicht und nach 9 Stunden der Vollwirkspiegel im Mittel um 50 % unterschritten. 18 Stunden nach der Einnahme des Präparates ist im Serum kein D 860 mehr nachweisbar. Therapiert man also mit täglichen Einzelgaben D 860, so muß man den maximalen Wirkspiegel immer wieder neu aufbauen. Diese einmalige Tagesgabe läßt sich nach STÖTTER nur bei denjenigen Zuckerkranken anwenden, die noch über eine gute Eigen-Regulation verfügen. Man erhält jedoch einen relativ gleichmäßigen Wirkspiegel von D 860 im Serum, wenn man zum Beispiel die Dosis von 1,5 g so verteilt, daß der Zuckerpatient 1,0 g am Morgen und 0,5 g am Abend erhält. Der Medikamentenspiegel bleibt so bis in die Nacht hinein im optimalen Wirkspiegelbereich. Bei Verteilung der Gesamtdosis von 1,5 g in drei Einzeldosen von 0,5 g erreicht der Wirkspiegel erst nach 20 Uhr seinen Höhepunkt. Dies wäre also nach STÖTTER die ungünstigste Verabreichung.

Bei dem Sulfonylharnstoffderivat BZ 55 liegen die Verhältnisse anders. Vier Stunden nach der Einnahme kommt es auch hier zu einem maximalen Blutspiegel. Nach 30 - 60 Stunden sind jedoch erst etwa 50 % des Medikamentes ausgeschieden. Rechnerisch ergeben sich daraus folgende Werte: Bei Zugrundelegung einer mittleren Abbaquote von 45 Stunden wäre bei einer Tagesgabe von 0,5 g BZ 55 nach 12 Tagen ein im Unendlichen verlaufender Wirkspiegel erreicht, der gerade in den Vormittagsstunden an den optimalen Wirkspiegelbereich herankommt. Bei einer Tagesgabe von 1,0 g entsteht erst nach 15 Tagen ein gleichmäßiger Medikamentenspiegel, der dauernd über dem optimalen Wirkspiegelbereich liegt. Bei 1,5 g pro Tag liegt nach

18 Tagen der Medikamentenspiegel laufend weit über dem normalen Wirkspiegelbereich. Aus diesen Gründen ist die Therapie mit BZ 55 sehr viel unelastischer als diejenige mit D 860 und außerdem muß bei hoher Dosierung an die Gefahr der Kumulation gedacht werden.

Bezugnehmend auf die PFEIFFER'schen Anschauungen ergibt sich, daß bei den Altersdiabetikern nicht nur eine Starre der Insulinsekretion gegenüber dem physiologischen Reiz des Glukoseanstiegs vorliegen kann, sondern auch eine im Vergleich zum Gesunden verzögerte Regeneration mobilisierbarer Insulinreserven nach erzwungener Ausschüttung, also tatsächlich eine, wenn auch inkomplette Insuffizienz der Insulinbildung in den B-Zellen des Pankreas. Auch konnten PFEIFFER und Mitarb. nachweisen, daß der Altersdiabetiker einer kontinuierlich erhöhten Insulinsekretion auf Gabe von menschlichem Wachstumshormon offenbar nicht fähig ist, was auf eine schnelle Erschöpfung der Produktion von Insulin hinweist.

Schon die ersten Veröffentlichungen über die Behandlung Diabeteskranker mit oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe) (FRANKE und FUCHS, BERTRAM, BENDFELDT und OTTO, BÄNDER et al., STEIGERWALDT und WIEDENBAUER) weisen auf die entscheidenden Indikationsmerkmale für die Therapie mit Sulfonylharnstoffen hin. Es zeigte sich, daß ältere, oft adipöse Diabetiker mit einem niedrigen Insulinbedarf, deren Diabetes erst jenseits des 40. Lebensjahres manifest wurde, besonders für die Sulfonylharnstofftherapie geeignet sind. Zu den gleichen Resultaten kamen auch die Untersucher, die in den letzten Jahren ihre Erfahrungen mit den Sulfonylharnstoffen veröffentlichten (KNICK; STÖTTER; MEHNERT; PFEIFFER, DITSCHUNEIT, SCHÖFFLING u. v. a.). Ein von MEHNERT und MARBLE modifizierter Tablettschnelltest scheint recht geeignet für die Prüfung der Ansprechbarkeit auf Sulfonylharnstoffe: Bei einmaliger oraler Verabreichung von 3,0 g D 860 an den nüchternen Patienten muß der Blutzucker, gleichgültig von welchem Ausgangswert, binnen 4 Stunden auf annähernd normale Werte (weniger als 120 - 125 mg% nach HAGEDORN-JENSEN) abgefallen sein, um einen späteren Dauererfolg der Sulfonylharnstofftherapie wahrscheinlich zu machen.

Auf das Problem der Sulfonylharnstoff-Sekundärversager werden wir später noch näher eingehen. Es sei nur vorweggenommen, daß die Sulfonylharnstoffe für nicht diätfreudige Diabetiker, die sich mit einer ausreichenden Diät gut einstellen lassen, ohne daß andere therapeutische Maßnahmen notwendig werden, nicht geeignet sind.

Die Therapie mit Biguaniden allein kommt nach Ansicht MEHNERTS nur bei solchen Gegenregulationsdiabetikern in Betracht, bei denen die recht seltenen Sulfonylharnstoff-Allergien eine Behandlung mit diesen Präparaten unmöglich macht. Der Kombination von Sulfonylharnstoffen mit Biguaniden gibt der Autor bei den Sekundärversagern der Sulfonylharnstofftherapie der alleinigen Therapie mit Biguaniden den Vorzug, obwohl solche Patienten mit Biguaniden allein einzustellen wären. Er führt dafür drei Gründe an:

1) Die Sulfonylharnstoffe haben auf Grund ihrer längeren therapeutischen Anwendung den Beweis fehlender Toxizität erbracht.

2) Die Biguanide führen bei hoher Dosierung, wie sie in solchen Fällen notwendig wäre, häufig zu gastrointestinalen Nebenerscheinungen.

3) Man weiß über den Wirkungsmechanismus der Biguanide heute noch sehr wenig, während von den Sulfonylharnstoffen immerhin soviel bekannt ist, daß sie sich zur Blutzuckersenkung der körpereigenen Insulinproduktion bedienen.

Auch die älteren Gegenregulationsdiabetiker verfügen noch über gewisse körpereigene Insulinreserven, auch wenn diese bei alleiniger Sulfonylharnstoffverabreichung nicht immer zur Stoffwechselkompensation ausreichen. Außerdem kann durch die zusätzliche Sulfonylharnstoffgabe zu den Biguaniden die Dosierung der letztgenannten Stoffe niedriggehalten werden, so daß die oben erwähnten gastrointestinalen Nebenerscheinungen erst garnicht auftreten. Auch andere Autoren haben ihre Erfahrungen ähnlich interpretiert (BERINGER; BEASER; DOLGER; UNGER, MADISON und CARTER; BLOOM; KRALL; CURCHOD; V. PLANTA). Über die Kombinationsmöglichkeit Insulin/Biguanide haben wir bei der Besprechung des Insulinmangeldiabetes berichtet. Für den Gegenregulationsdiabetiker scheint diese Kombination nicht die gleiche Bedeutung zu haben, wie für den Insulinman-

geldiabetiker, was auch unsere bisher nicht sehr großen Erfahrungen mit der Biguanidbehandlung zu bestätigen scheint.

c) Klinische Einteilung der Einstellbarkeit der Diabetiker nach verschiedenen Gesichtspunkten.

Die einfachste Einteilung der Einstellbarkeit ist die nach dem Schweregrad des Diabetes mellitus in leichte, mittelschwere und schwere Fälle. Diese Einteilung kann jedoch nur dann Anspruch auf Allgemeingültigkeit erheben, wenn sie in Beziehung zu dem bisher Gesagten gebracht werden kann. Wir haben versucht, eine von PFEIFFER und Mitarb. angegebene Indikationstabelle so zu modifizieren, daß sie den o. a. Forderungen entspricht.

	Diät allein	Diät + SuH	Diät + Insulin	Diät + SuH + Insulin	Diät + Big.	Diät + Big. + Insul.	Diät + Big. + SuH
ALTERS-DIABETES							
1. Leichter Altersdiabetes (inkompl.B-Zellen-Insuff.m. ger.funkt.Insulindefizit)	+						
2. Schwerer Altersdiabetes (inkompl.B-Zellen-Insuff. mit stärkerem funkt. Insulindefizit)		+		o d e r			+
3. Fortgeschrittener Alters- diabetes (partiell kompl. B-Zellen-Insuff.m. mäßigem absol. Insulindefizit)			+	o d . +			
4. SuH - Spätversager			+				+
5. SuH - Allergien (selten)					+		
JUGENDLICHES DIABETES							
1. Beginnender jgdl.Diabetes (noch inkompl.B-Zellen- Insuff.m. funktionellem Insulindef.)		+					
2. Manifeste jgdl.Diabetes (partiell kompl.B-Zellen- Insuff.m. mäßigem absolutem Insulindefizit)			bis ⁺ 40 E Dep-Ins.				
3. Schwerer jgdl. Diabetes (kompl.B-Zellen-Insuff.mit absolutem Insulindefizit)			mehr ⁺ als 40 E Dep-Ins.				
4. Brittle Diabetes (instable Diabetes)						+	

Nachdem die oralen Antidiabetika ausführlich besprochen wurden, ist über die verschiedenen Insulinpräparate noch einiges zu sagen, was vor allem die Einstellbarkeit der schweren Diabetesfälle betrifft.

ALTINSULIN

Das Altinsulin ist eine wässrige isotonische sterile Lösung kristallinen Insulins. Der Vorteil der Altinsulinbehandlung liegt in dem schnellen Wirkungseintritt, der Nachteil in der kurzen Wirkungsdauer. Der blutzuckersenkende Effekt setzt innerhalb der ersten halben Stunde nach der Injektion ein - die Wirkungsdauer beträgt 3 - 4 Stunden. Aus diesen Tatsachen ergeben sich schon die Hauptindikationen für die Anwendung von Altinsulin: Erst- und Neueinstellung eines dekompenzierten Diabetes mellitus; Coma und Praecoma diabeticum; azidotische Stoffwechsellage; hochfieberhafte Begleiterkrankungen und Komplikationen; bei dringlichen chirurgischen Interventionen zur Operationsvor- und -nachbehandlung; bei Komplikationen während der letzten Wochen der Schwangerschaft.

Es ist notwendig, die Altinsulin-Injektionen wegen des schnellen Wirkungsverlustes mehrmals am Tage zu wiederholen. Etwa eine halbe Stunde nach der Injektion soll eine kohlenhydrathaltige Mahlzeit verabreicht werden. Die Einleitung einer Erst- oder Neueinstellung eines mittelschweren bis schweren Diabetes mit Neigung zur Stoffwechselentgleisung erfolgt am zweckmäßigsten mit Altinsulin. Zur Ermittlung der Dosis bedient man sich des mittleren Glukoseäquivalents. Dieses ist definiert durch die empirische Feststellung, daß etwa 1 Einheit Insulin erforderlich ist, um 2 g Glukose zur Verwertung zu bringen. Von der Gesamttagesglykosurie ausgehend, von der man zweckmäßigerweise 10 g Zucker (Restglykosurie) zur Vermeidung hypoglykämischer Reaktionen abzieht, gibt man nun die Hälfte an Einheiten Altinsulin der ermittelten Zuckermenge (in Gramm), fraktioniert über den ganzen Tag.

Ist die Stoffwechselkompensation erreicht, werden die Altinsulindosen zusammengezogen und sukzessive ersetzt durch ein VERZÖGERUNGSINSULIN.

Von den Verzögerungsinsulinen, deren Zusammensetzung schon

besprochen wurde, sollen die gebräuchlichsten in Bezug auf ihre Indikationen nachstehend aufgeführt werden. Für die Dauerbehandlung insulinbedürftiger Diabetiker sind aus den bereits genannten Gründen die Verzögerungsinsuline weit besser geeignet als das Altinsulin. Neben der Einsparung von Insulin, wegen des unterschiedlichen Wirkungsablaufes (ca. $\frac{1}{3}$ des Alt-Insulin-Bedarfs) verhindern sie zusammen mit einer relativ kohlenhydratreichen Diät größere Blutzuckerschwankungen und stabilisieren die Stoffwechsellage. Viele insulinbedürftigen Diabetiker kommen mit einer morgendlichen Depot-Insulin-Injektion täglich aus.

DEPOT-INSULIN HOECHST KLAR

Die Wirkung des "Depot-Insulin Hoechst klar" beginnt etwa eine Stunde nach der Injektion und hält ca. 10 - 18 Stunden an. Gegenregulationsdiabetiker, sofern sie nicht auf Sulfonylharnstoffe einstellbar sind, und Sekundärversager der Sulfonylharnstofftherapie, die sich nicht in einer azidotischen Stoffwechsellage befinden, lassen sich, sofern sie nur einen kleinen Insulinbedarf bis etwa 24 Einheiten haben, sofort auf "Depot Insulin Hoechst klar" einstellen. Beim jugendlichen Insulinmangeldiabetiker und bei Altersdiabetikern mit Komplikationen (Infekte, Gangrän u. a.) ist bis zur Normalisierung des Stoffwechsels der Weg über das Altinsulin zu gehen. Wenn man bis zur Normalisierung des Stoffwechsels über den Tag und die Nacht verteilt 4 Dosen Altinsulin verabreicht hat, so werden zuerst die abendliche und nächtliche Dosis zusammengezogen und durch Depot-Insulin ersetzt. Anschließend werden dann die Morgen- und Mittagsdosis auf eine morgendliche Depot-Insulin-Injektion zusammengezogen. Handelt es sich um einen stabilen Diabetes, der nicht mehr als 40 Einheiten Insulin täglich benötigt, ist es möglich, die morgendliche und abendliche Depot-Insulin-Injektion zu einer morgens zu verabreichenden Dosis zusammenzufassen. Die instabilen jugendlichen Insulinmangeldiabetiker und die labilen asthenischen Patienten höheren Alters mit hohem Insulinbedarf bereiten bei dem Versuch einer optimalen Einstellung die größten Schwierigkeiten. Dieser Patientenkreis, der immer mehr als 40 Ein-

heiten Insulin/Tag braucht, kommt nur selten mit einer täglichen Insulininjektion aus. Neben einem strengen Diätregime sind also zwei tägliche Injektionen notwendig. Um für diese Patienten bessere Stabilisierungsmöglichkeiten zu schaffen, wurde das

KOMB-INSULIN (Hoechst)

entwickelt. Es besteht aus einer Mischung von Altinsulin und "Depot-Insulin Hoechst klar" im Verhältnis 1 : 2. Der Wirkungseintritt der Altinsulinkomponente setzt bereits nach einer halben Stunde ein. Durch das Depot-Insulin beträgt die Wirkungsdauer des Präparates etwa 14 Stunden. Die beiden letztgenannten Patientengruppen neigen nach jeder Nahrungsaufnahme zu schnellen, steilen Blutzuckeranstiegen, ferner zur Azidose und zum hypoglykämischen Schock. Während das protrahiert wirkende Depot-Insulin nicht in der Lage ist, plötzliche Blutzuckeranstiege abzufangen, übernimmt die Altinsulin-Komponente diese Aufgabe. Neben einer einzigen Komb-Insulin-Injektion am Morgen für Diabetiker, deren Insulinbedarf im allgemeinen 40 Einheiten/Tag nicht übersteigt, bieten sich für besonders schwierig gelagerte Fälle folgende Kombinationen an:

Morgens und abends Depot-Insulin bzw. Komb-Insulin oder
Morgens Komb-Insulin und abends Depot-Insulin oder
Morgens Depot-Insulin und abends Komb-Insulin.

Für die stoffwechselstabilen Diabetiker mit hohem Insulinbedarf mußte weiterhin die Möglichkeit einer einzigen täglichen Insulininjektion mit einem noch länger wirkenden Verzögerungsinsulin diskutiert werden. Ein solches Insulin sollte neben einem guten Initialeffekt eine Verzögerungswirkung bis zu 24 Stunden aufweisen. Zwei etwa gleichwertige Präparate, die diese Forderungen erfüllen, stehen heute der Therapie zur Verfügung. Es handelt sich bei beiden Präparaten um Suspensionsinsuline.

LONG-INSULIN (Hoechst) und LENTE-INSULIN (Novo)

Wegen der bis zu 18 - 24 Stunden anhaltenden Wirkung dieser Präparate und der damit verbundenen Gefahr unkontrollierbarer Überschneidungen darf täglich nur einmal injiziert werden.

Erfahrungsgemäß erreicht die Blutzuckersenkung in den frühen Nachmittagsstunden ihren Höhepunkt. Zur Vermeidung hypoglykämischer Reaktionen ist deshalb die Verabreichung einer kleinen kohlenhydrathaltigen Mahlzeit zu diesem Zeitpunkt empfehlenswert.

Während das Long-Insulin in der Medizinischen Universitätsklinik Mainz in den vergangenen Jahren kaum zur Anwendung kam, erfreute sich das Lente-Insulin wegen seiner guten Eigenschaften steigender Beliebtheit. Schon im Jahre 1955 berichteten VOIT und KNICK unter Vergleich mit den Ergebnissen anderer Beobachter über klinische Erfahrungen bei der Anwendung von Präparaten der Lente-Reihe an einem größeren, heterogenen Diabetes-Krankengut. Es erwies sich, daß das im Lente-Insulin vorliegende Mischungsverhältnis von amorphem und kristallinischem Zink-Suspensions-Insulin bei realistischer Abwägung von Vor- und Nachteilen in der individuellen Diabetestherapie der komplizierteren, durch mehrere Injektionen den Stoffwechsel steuernden Kombinationsbehandlung mit Depot- und Altinsulinen einstellungstechnisch gleichwertig, im Einzelfall sogar überlegen war. Der Vorteil der einmaligen Tagesinjektion für die Dauerbehandlung schwerer insulinbedürftiger Diabetesfälle war hier entscheidend.

KOMBINIERTER THERAPIE

Auf die Kombination zwischen zwei Verzögerungsinsulinen und der zwischen einem Verzögerungsinsulin und einem Biguanidpräparat sind wir schon näher eingegangen. Es bleibt nun noch die kombinierte Therapie zwischen einem Verzögerungsinsulin und einem Sulfonylharnstoffderivat zu besprechen.

Nach der von uns modifizierten Indikationstabelle kommt eine solche Kombination für die fortgeschrittenen Altersdiabetiker mit partiell kompletter B-Zellen-Insuffizienz und mäßigem absolutem Insulindefizit infrage. Nach SCHÖFFLING, PFEIFFER, TRESER, DITSCHUNEIT, STEIGERWALDT und OTTO hat sich die kombinierte Therapie mit D 860 und Insulin aus folgenden Gründen bewährt: Bei allen auf diese Weise behandelten Patienten führte sie zu einer Insulineinsparung, bei einem Teil zur Einsparung der abendlichen Insulininjektion. Alle Patienten

hatten vor der kombinierten Behandlung einen Insulinbedarf von mehr als 30 Einheiten/Tag. Und schließlich führte das vorübergehende Weglassen von D 860 zu einer deutlichen Stoffwechselverschlechterung. Ähnliche Beobachtungen machte PETRIDES, LINKE.

ARBEITSTHERAPIE

Eine große Bedeutung für den Dauererfolg einer guten diätetischen und medikamentösen Einstellung hat die körperliche Betätigung des Diabetespatienten. Bekanntlich bestreitet die Muskulatur ihren Energiebedarf bevorzugt aus den Kohlenhydraten des Blutes. Aus diesem Grunde ist das venöse Blut immer zuckerärmer als das arterielle. Die Blutzuckerregulation wird also durch intensive Muskularbeit stark beeinflusst. Beim Gesunden kommt es nach anstrengender Muskularbeit zu einer geringen Steigerung des Blutzuckers (primäre Arbeitshyperglykämie). Wird die Arbeit fortgesetzt und keine Nahrung zugeführt, so sinkt der Blutzucker als Folge der körperlichen Anstrengung auf niedrigere Werte ab (Arbeitshypoglykämie) (BÜRGER). Beim Diabetiker liegen nach anstrengender körperlicher Arbeit die Blutzuckerverhältnisse etwas anders. Die primäre Arbeitshyperglykämie ist stärker und hält länger an. Sie ist umso deutlicher ausgeprägt, je schwerer der Diabetes ist. Schon LICHTWITZ konnte bei einem Diabetiker mit schwerer Glykosurie einen Anstieg des Blutzuckers durch Arbeit um mehr als 100 mg% gegenüber dem Ausgangswert nachweisen. V. NOORDEN und EMBDEN erklären die stärkere und länger anhaltende Arbeitshyperglykämie der Diabetiker mit den Eigentümlichkeiten des intermediären Kohlenhydratstoffwechsels im allgemeinen und denen des diabetischen Stoffwechsels im besonderen. Danach gelangen vom Muskel Signale unbekannter Art an die unmittelbaren Regulatoren der Zuckerproduktion, woraufhin die Leber in entsprechendem Maße Zucker mobilisiert. Beim schweren Diabetes besteht eine Überempfindlichkeit des zuckerbildenden Apparates der Leber und die Regulation schießt über das Ziel hinaus; es wird mehr Zucker gebildet, als von den Muskeln benötigt wird, und eine Steigerung der Glykosurie ist die Folge. Je weniger schwer der Diabetes ist, umso mehr

nähern sich die Verhältnisse denen des Gesunden. Der gesteigerten primären Arbeitshyperglykämie folgt die Arbeitshypoglykämie, hervorgerufen durch die gesteigerte Insulinmobilisation. Da bei der Muskelarbeit viel Zucker verbraucht wird, wirkt die regelmäßige, der individuellen Leistungsfähigkeit angepaßte Bewegung beim diätetisch und medikamentös gut eingestellten Diabetiker, genau wie beim Gesunden, schonend auf das Inselzellsystem.

Für die Therapie bedeutet das, daß man schon während der klinischen Einstellung auf die berufliche Tätigkeit des zuckerkranken Patienten sein Augenmerk lenken muß. Ist während dieser Zeit eine körperliche Betätigung, wie sie der Patient außerhalb der Klinik zu machen gewöhnt ist, nicht möglich, so ist man später meistens gezwungen, die medikamentöse Therapie in Bezug auf die Dosis entsprechend zu reduzieren, um das Auftreten hypoglykämischer Symptome zu verhindern.

Zur Azidose neigende Diabetiker müssen auf jeden Fall ermüdende Muskelarbeit und sportliche Rekordleistungen vermeiden, weil es durch Entleerung der Glykogendepots und gleichzeitige Mobilisation des Fettes zu einer wesentlichen Steigerung der Acetonkörperbildung kommen kann.

d) Fragestellung.

Unter Berücksichtigung der im Vorstehenden dargelegten Gruppierung suchten wir Antwort auf die Frage nach der klinischen Einstellbarkeit der verschiedenen Diabetesformen unter Verzögerungsinsulin, kombinierter und alleiniger oraler Therapie (Sulfonylharnstoffderivate und Biguanide) bei der Sichtung eines größeren klinischen Diabetikerkrankengutes zu finden. Zu diesem Zweck analysierten wir die Krankenblattunterlagen von insgesamt 512 Diabetikern, die in der Zeit von Anfang 1956 bis Juni 1962 in der medizinischen Universitätsklinik Mainz zur Aufnahme kamen.

B) A U S F Ü H R U N G

1) Auswertung der Krankenblattunterlagen.

Die Auswertung der Krankenblattunterlagen haben wir nach den folgenden Gesichtspunkten vorgenommen:

I. Bewertung der Qualität der Diabetes-Einstellung.

M-Wert-Methode nach SCHLICHTKRULL.

II. Gruppierung des Krankengutes.

- a) Manifestationsalter
- b) Konstitutionstyp
- c) Geschlecht
- d) Einweisungsgründe
- e) Diabetestherapie vor der Klinikeinweisung
- f) Diätetische Einstellung

I. Bewertung der Qualität der Diabetes-Einstellung.

M-Wert-Methode nach SCHLICHTKRULL

Zur Objektivierung der Einstellbarkeit mit den verschiedenen Therapeutika bedienen wir uns der von SCHLICHTKRULL beschriebenen M-Wert-Methode, die nach unserer Meinung ein brauchbares Hilfsmittel für die Beurteilung der Qualität der Einstellung darstellt. Diese Methode ordnet jedem Blutzuckerwert einen objektiven "Krankheitsfaktor" zu. Dieser Krankheitsfaktor wird als M-Wert (Morbus) bezeichnet. Sowohl hohe als auch niedrige Blutzuckerwerte sind nachteilig und je größer die Abweichung von der Norm ist, umso schlechter ist die Einstellung.

Die von SCHLICHTKRULL angegebene Formel lautet:

$$M \frac{BS}{BS} = \left[10 \cdot \log \frac{BS}{120} \right]^3$$

M = Morbus = Krankheitsfaktor

BS = Blutzucker

Die Gleichung dieser Formel entspricht einer parabelähnlichen Kurve, bei der auf der Abszisse die ansteigenden Blutzuckerwerte, auf der Ordinate die M-Werte eingetragen sind. Dabei ergibt sich, daß bei ansteigenden Blutzuckerwerten die M-Werte langsamer zunehmen, bei fallenden Blutzuckerwerten unter

100 mg% die M-Werte dagegen sehr schnell ansteigen.

Die folgende Kurve zeigt die den Blutzuckerwerten zugehörigen Zahlen, mit deren Hilfe eine Ausrechnung der M-Werte möglich ist.

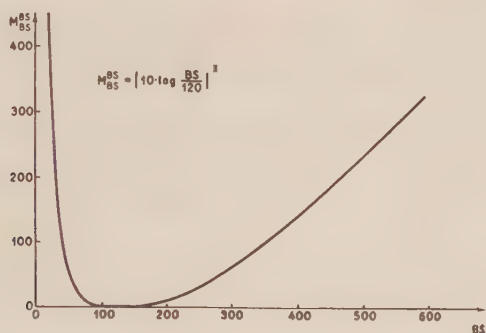


Abb.6 Ergebnis der Berechnung der einzelnen Blutzuckerwerte nach der M-Wert-Formel (nach SCHLICHTKRULL)

Die M-Werte mit ihren Beziehungen zu den einzelnen Blutzuckerwerten lassen sich tabellarisch so darstellen, daß aus einer derartigen Übersicht zu jedem Blutzuckerwert der dazugehörige M-Wert abgelesen werden kann.

Die nachstehende Tabelle dient der praktischen Handhabung der Methode:

M- Werte						
B. S.	0	100	200	300	400	500
0		1	11	65	140	240
5		0	13	65	145	245
10		0	14	70	150	250
15	740	0	16	75	155	250
20	470	0	18	75	160	260
25	320	0	20	80	165	260
30	220	0	22	85	170	270
35	150	0	25	90	175	270
40	110	0	27	95	180	280
45	75	1	30	95	185	280
50	55	1	32	100	190	290
55	40	1	35	105	195	290
60	28	2	38	110	200	300
65	19	3	41	110	205	300
70	13	3	44	115	210	310
75	9	4	47	120	215	320
80	6	5	50	125	220	320
85	4	7	53	130	225	330
90	2	8	56	135	230	330
95	1	9	60	140	235	340

Abb.7 Tabelle der M-Werte zur praktischen Handhabung der M- Wert- Methode (nach SCHLICHTKRULL)

In der ersten waagrechten Reihe stehen die Blutzuckerwerte in Hunderten, in der ersten senkrechten Reihe die Blutzuckerwerte in Zehnern. Z. B. ergibt ein Blutzuckerwert von 345 mg% einen M-Wert von 95.

Aus diesen beiden Abbildungen geht hervor, daß sowohl hohe als auch extrem niedrige Blutzuckerwerte den M-Wert entsprechend verändern.

Zur Bewertung nach der M-Wert-Methode standen uns in fast allen Fällen Tagesprofile von 3 Werten zur Verfügung. Der Durchschnitt dieser 3 Werte plus 1/20 der größten Differenz dieser 3 Werte ergab den M-Wert.

Für die Objektivierung der Einstellungsqualität errechneten wir den M-Wert des letzten Tagesprofils vor der Entlassung des Patienten aus der klinischen Behandlung.

Dem Vorschlag SCHLICHTKRULLS folgend, haben wir Einstellungen mit einem

M-Wert von 0	-	10	als	g u t
M-Wert von 10	-	20	als	ausreichend
M-Wert über		20	als	s c h l e c h t

bezeichnet.

II. Gruppierung des Krankengutes.

a) Manifestationsalter

An Hand des klinischen Materials soll versucht werden, bei der Besprechung der Auswertungsergebnisse Manifestationsalter und Einstellbarkeit unter Berücksichtigung der verschiedenen therapeutischen Mittel in Beziehung zu setzten. Nach MOHNIKE, ULRICH und JUTZI lassen sich unabhängig vom Insulin (Dosis und Anwendungsdauer) um so häufiger Ein- bzw. Umstellungserfolge auf Sulfonylharnstoffe erzielen, je später der Diabetes auftritt. Die Autoren nahmen mit steigendem Manifestationsalter der Zuckerkrankheit eine fortschreitende Zunahme solcher Konstellationen an, bei welchen das relative Insulindefizit und die Überproduktion von Zucker mehr in den Vordergrund der Stoffwechselstörung treten.

b) Konstitutionstyp

MOHNIKE und STÖTTER teilten die Diabetestypen folgendermaßen ein:

- 1) Asthenie (= Magersucht bis Simmonds- bzw. Addison-Syndrom)
- 2) Deutliche vegetative Labilität, Hyperthyreose bis Basedow-Diabetes
- 3) Hochwuchs bis Akromegalie
- 4) Indifferenten Typ
- 5) Sthenischer, adipöser Typ, Cushing-Typ.

Die Auswertung nach dem Konstitutionstyp konnten wir mangels präziser konstitutioneller Maßangaben in den uns zur Verfügung stehenden Krankenblattunterlagen nur nach dem Körpergewicht und der allgemeinen Beschreibung des Habitus der Diabetepatienten vornehmen.

Nach den oben genannten Autoren überwiegen die negativen, d. h. auf Sulfonylharnstoffe nicht ansprechenden Fälle ganz erheblich beim hyperthyreoiden, hochwüchsigen und mageren Typ. Beim indifferenten Typ sprechen etwa 40 % auf Sulfonylharnstoffe an, während die Adipösen, Stehnischen bzw. Patienten vom Cushing-Typ sich in etwa 75 % der Fälle auf Sulfonylharnstoffe einstellen ließen.

c) Geschlecht

Soweit der Geschlechtsunterschied überhaupt als Kriterium für die Einstellbarkeit in den verschiedenen Therapiegruppen eine Rolle spielt, wurde eine zahlenmäßige Aufschlüsselung nach Geschlechtern vorgenommen.

d) Einweisungsgründe

Bei der Berücksichtigung der klinischen Einweisungsgründe nahmen wir eine Unterscheidung nach 5 großen Gruppen vor und zwar

- 1) Infekte
- 2) Erkrankungen von Herz und Gefäßsystem
- 3) ungeklärte azidotische Stoffwechseldekompensation
- 4) Hepato- und Cholecystopathien
- 5) Erkrankungen, die sich nicht in einer der vorgenannten Gruppen unterbringen ließen wie zum Beispiel Karzinom, Perniciosa oder andere.

e) Diabetestherapie vor der Klinikeinweisung

Die Einteilung nach der Diabetestherapie vor der Klinikeinweisung wurde vorgenommen, um Rückschlüsse auf etwa bestehende Qualitätsunterschiede der einzelnen Therapieformen ziehen zu können.

f) Diätetische Einstellung

Nach der klinischen Aufnahme wurde je nach der Stoffwechsellage, entsprechend den im Kapitel Diätetik geschilderten Forderungen, zunächst eine kalorisch, dem Ruheumsatz entsprechende, fett- und eiweißbeschränkte, Diabetes-Grundkost mit einem Kohlenhydratgehalt von 180 - 200 g verabreicht. Nach erreichter Stoffwechselkompensation wurde in Angleichung an die häuslichen Versorgungsverhältnisse des Einzelnen und unter Berücksichtigung des Arbeits-Kalorienbedarfs auf eine kohlenhydratreichere, relativ fettarme Diabetes-Standard-Kost übergegangen, wie wir sie bereits beschrieben haben, wobei die alimentäre Belastung den Forderungen BERTRAMS entsprechend im Tagesablauf auf 5 - 6 Mahlzeiten verteilt wurde. Diese Diabetesstandardkost wurde als Entlassungseinstellung zusammen mit der zur Stoffwechselkompensation erforderlichen medikamentösen Therapie beibehalten.

Es ergaben sich hierbei keine Variationen in Bezug auf die Einstellbarkeit der verschiedenen Diabetesformen auf Verzögerungsinsuline, kombinierte oder alleinige orale Therapie.

2) Graphische Darstellungen, getrennt nach den einzelnen Behandlungsgruppen.

a) Klinische Einstellung auf „Depot-Insulin Hoechst klar“.

In dem genannten Zeitraum von 6 1/2 Jahren (1956 - Juni 1962) wurden in unserer Klinik insgesamt 115 Patienten auf Depot-Insulin Hoechst klar eingestellt. In der folgenden Übersicht sind die Sulfonylharnstoff-Primär- und Sekundärversager nicht enthalten. Für diese beiden Patientengruppen folgen gesonderte Übersichten.

Auswertung nach der M-Wert-Methode:

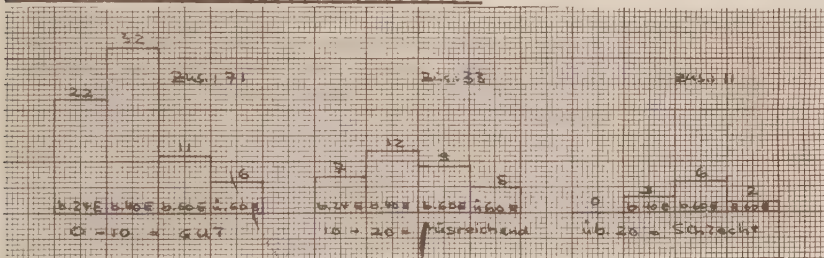


Abb. 8 Auswertung der Depot-Insulin Hoechst Klar-Gruppe nach der M-Wert-Methode.

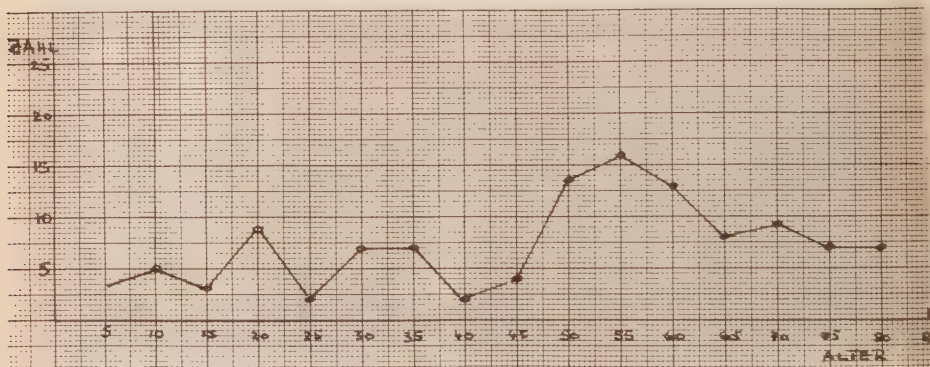
Von den insgesamt 115 bei uns auf Depot-Insulin Hoechst klar eingestellten Patienten waren bei der Entlassung, errechnet nach der M-Wert-Methode, 71 Patienten gut, 33 ausreichend und 11 schlecht eingestellt. Die Trennung in je 4 Säulen innerhalb der Qualitätsgruppen zeigt die jeweils benötigte Insulindosis an. Von den als gut eingestellt bezeichneten Diabetikern benötigten 22 Patienten bis 24 I.E. Depot-Insulin, 32 bis 40 I.E., 11 bis 60 I.E. und 6 über 60 I.E. Von den als ausreichend eingestellt bezeichneten Zuckerkranken brauchten 7 bis 24 I.E., 12 bis 40 I.E., 9 bis 60 I.E. und 5 über 60 I.E. Als schlecht eingestellt erwiesen sich 11 Kranke, von denen 3 bis 40 I.E., 6 bis 60 I.E. und 2 über 60 I.E. benötigten.

Manifestationsalter:

Die Kurve, die wir vom Manifestationsalter dieser Behandlungsgruppe angelegt haben, zeigt einen annähernd gleichmäßigen Verlauf bis etwa zum 45. Lebensjahr, steigt dann steil an, um

mit dem 55. Lebensjahr ihren Gipfel zu erreichen. Sie fällt dann sanft ab bis zum 85. Lebensjahr. In dieser Therapiegruppe finden sich also Diabetiker jeglichen Manifestationsalters, wobei entsprechend der Häufigkeit die Gegenregulationsdiabetiker überwiegen.

Abb. 9 Manifestationsalter der auf „Depot-Insulin Hoechst klar“ eingestellten Diabetiker.



Konstitutionstyp:

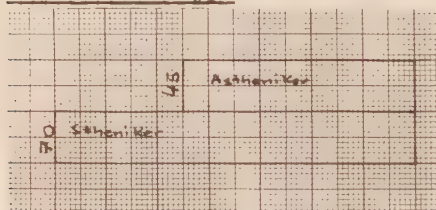


Abb. 10 Konstitutionstyp der „Depot-Insulin Hoechst klar“-Gruppe.

Bei der Ermittlung des Konstitutionstyps in dieser Gruppe überwiegen die Stheniker mit 70 gegenüber 45 Asthenikern.

Geschlecht:

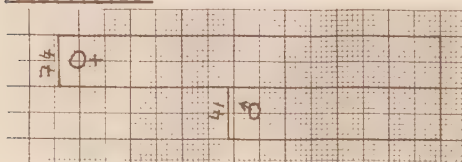


Abb. 11 Geschlechtsverteilung der auf „Depot-Insulin Hoechst klar“ eingestellten Diabetiker.

74 Frauen standen 41 Männern in dieser Behandlungsgruppe gegenüber.

Die Aufschlüsselung nach Konstitutionstyp und Geschlecht entspricht der Gruppierung nach dem Manifestationsalter, wonach die Gegenregulationsdiabetiker überwiegen.

Von den insgesamt 42 Patienten, die in einem Zeitraum von 6 1/2 Jahren (1956 - Juni 1962) bei uns auf Insulin Novo-Lente eingestellt worden sind, waren bei der Entlassung, errechnet nach der M-Wert-Methode, 25 Patienten gut, 12 ausreichend und 5 schlecht eingestellt. Die Trennung in je 4 Säulen innerhalb der Qualitätsgruppen zeigt die jeweils benötigte Insulindosis an. Von den als gut eingestellt bezeichneten Diabetikern benötigten 7 Patienten bis 24 I.E. Insulin Novo-Lente, 6 bis 40 I.E., 8 bis 60 I.E. und 4 über 60 I.E. Von den als ausreichend eingestellt bezeichneten Zuckerkranken benötigten 2 bis 24 I.E., 5 bis 40 I.E., 2 bis 60 I.E. und 3 über 60 I.E. Novo-Lente Insulin täglich. Als schlecht eingestellt erwiesen sich 5 Kranke, von denen einer bis 60 I.E. und 4 über 60 I.E. pro die brauchten.

Manifestationsalter:

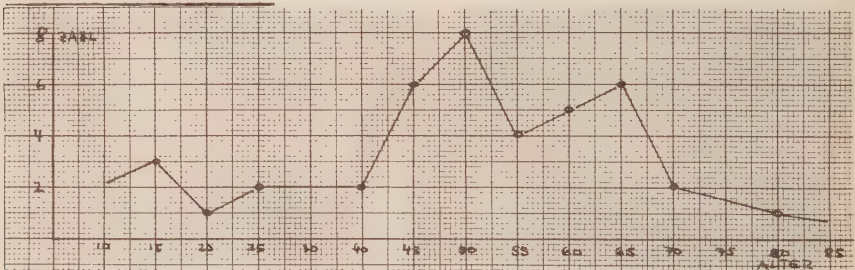


Abb. 15 Manifestationsalter der auf „Insulin Novo-Lente“ eingestellten Diabetiker.

Die Kurve, die wir vom Manifestationsalter dieser Behandlungsgruppe angelegt haben, zeigt bis zum 40. Lebensjahr annähernd gleichmäßigen Verlauf, steigt dann steil an, erreicht beim 50. Lebensjahr ihren höchsten Gipfel, fällt ab und kommt beim 65. Lebensjahr zu einem zweiten Gipfel, um dann bis zum 80. Lebensjahr steil abzufallen. Auch in dieser Gruppe überwiegt der Anteil von Gegenregulationsdiabetikern.

Konstitutionstyp:

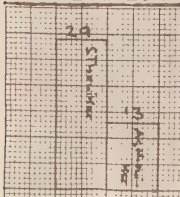
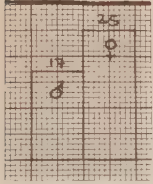


Abb. 16 Konstitutionstyp der „Insulin Novo-Lente“-Gruppe

Bei der Ermittlung des Konstitutionstyps überwiegen in der Lente-Gruppe die Stheniker mit 29 Patienten gegenüber 13 Asthenikern. Übereinstimmung mit der Aufschlüsselung nach dem Manifestationsalter.

Geschlecht:



25 Frauen standen 17 Männern in dieser Behandlungsgruppe gegenüber.

Abb. 17 Geschlechtsverteilung der auf „Insulin Novo-Lente“ eingestellten Diabetiker.

Einweisungsgründe:

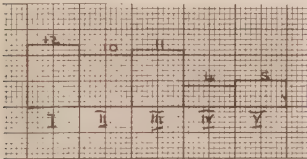


Abb. 18 Einweisungsgründe der auf „Insulin Novo-Lente“ eingestellten Diabetiker

Die Einweisungsgründe waren, nach großen Gruppen geordnet, in 12 Fällen Infektionskrankheiten, bei 10 Kranken lagen Erkrankungen des Herzens oder des Gefäßsystems vor, 11 Patienten kamen ausschließlich wegen Stoffwechseldekompensation aus ungeklärter Ursache, 4 wegen Hepato- oder Cholezystopathien und der Rest von 5 Diabetikern verteilte sich auf die verschiedensten, für die Diabetesführung nicht belangvolle Erkrankungen (Karzinome, Perniziosa etc.).

Diabetestherapie vor der Klinikeinweisung:

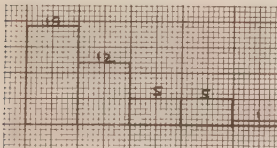


Abb. 19 Diabetestherapie der auf „Insulin Novo-Lente“ eingestellten Diabetiker vor Aufnahme in die Klinik.

Vor der Klinikeinweisung waren 19 Patienten auf Depot-Insulin Hoechst klar eingestellt, 12 erhielten Insulin Novo-Lente, 5 Sulfonylharnstoffe, 5 waren vorher ohne antidiabetische Therapie und 1 Patient bekam Komb-Insulin.

c) Komb-Insulin-Gruppe.

Zu dieser Patientengruppe gehörten insgesamt 13 Patienten.

Auswertung nach der M-Wert-Methode:

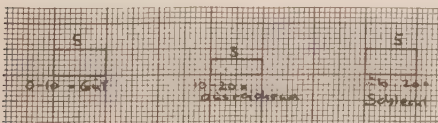


Abb. 20 Auswertung der auf „Komb-Insulin“ eingestellten Diabetiker nach der M-Wert-Methode.

Von den insgesamt 13 Patienten, die in einem Zeitraum von 6 1/2 Jahren (1956 bis Juni 1962) auf Komb-Insulin eingestellt worden sind, waren bei der Errechnung nach

der M-Wert-Methode bei der Entlassung 5 Patienten gut, 3 ausreichend und 5 schlecht kompensiert.

Manifestationsalter:

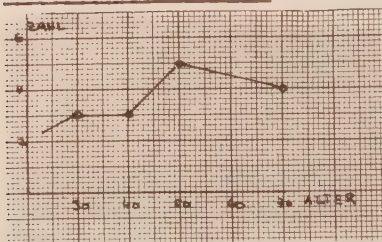


Abb. 21 Manifestationsalter der auf „Kombi-Insulin“ eingestellten Diabetiker.

Die Kurve, die wir vom Manifestationsalter dieser Behandlungsgruppe angelegt haben, beginnt mit dem 30. Lebensjahr, verläuft bis zum 40. Lebensjahr auf einer Ebene, steigt dann an und erreicht mit dem 50. Lebensjahr ihren Gipfel. Auch hier überwiegen die Gegenregulationsdiabetiker.

Konstitutionstyp:

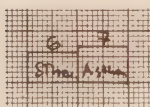


Abb. 22 Verteilung des Konstitutionstyps der auf „Kombi-Insulin“ eingestellten Diabetiker.

Bei der Ermittlung des Konstitutionstyps der auf Kombi-Insulin eingestellten Diabetiker fanden sich 6 Stheniker gegenüber 7 Asthenikern. Es handelte sich in allen Fällen um instabile Diabetesfälle.

Geschlecht:

In der Kombi-Insulin-Gruppe überwiegen die Frauen mit 9 gegenüber 4 Männern.

Einweisungsgründe:

Die Einweisungsgründe waren, nach den großen Gruppen geordnet, in 3 Fällen Infektionskrankheiten, bei 4 Patienten lagen Erkrankungen des Herzens oder des Gefäßsystems vor, 2 Patienten kamen ausschließlich wegen Stoffwechseldekompensation, 2 wegen einer Hepato- oder Cholecystopathie und der Rest von 2 Diabetikern ließ sich nicht in eine der genannten Gruppen einordnen.

Diabetestherapie vor der Klinikeinweisung:

In der Kombi-Insulin-Gruppe waren bereits vor der Klinikeinweisung 4 Patienten auf Kombi-Insulin eingestellt, 6 erhielten Depot-Insulin Hoechst klar, 1 Novo-Lente-Insulin, 1 Long-Insulin Hoechst und 1 eine Kombination von Depot-Insulin Hoechst klar und Kombi-Insulin.

d) Kombination von 2 verschiedenen Insulinarten.

Zu dieser Patientengruppe gehörten insgesamt 9 Diabetiker:

Auswertung nach der M-Wert-Methode:

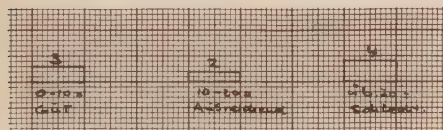


Abb. 23 Auswertung der auf zwei verschiedene Insulinarten eingestellten Diabetiker nach der M-Wert-Methode.

Von den insgesamt 9 Patienten, die in einem Zeitraum von 6 1/2 Jahren bei uns auf eine Kombination von zwei verschiedenen Insulinarten eingestellt worden sind, waren

bei der Errechnung nach der M-Wert-Methode zum Zeitpunkt der Entlassung 3 Patienten gut, 2 ausreichend und 4 schlecht kompensiert.

Manifestationsalter:

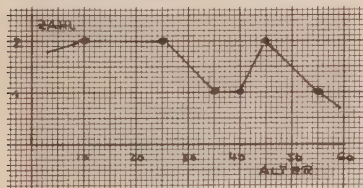


Abb. 24 Manifestationsalter der auf zwei verschiedene Insulinarten eingestellten Diabetiker.

Die Kurve, die wir vom Manifestationsalter dieser Behandlungsgruppe angelegt haben, beginnt mit dem 10. Lebensjahr, verläuft gleichmäßig bis zum 25. Lebensjahr, fällt dann etwas ab, um vom 40. Lebensjahr an wieder anzusteigen und beim

45. Lebensjahr die alte Höhe wieder zu erreichen. Es handelte sich in allen Fällen um jugendliche oder instabile Diabetiker.

Konstitutionstyp:

Bei der Ermittlung des Konstitutionstyps der auf zwei verschiedene Insulinarten eingestellten Diabetiker fanden sich 4 Stheniker und 5 Astheniker. Alle Fälle waren instabile Diabetesfälle.

Geschlecht:

In der Gruppe der auf zwei verschiedene Insulinarten eingestellten Diabetiker standen 4 Männer 5 Frauen gegenüber.

Einweisungsgründe:

Die Einweisungsgründe waren, nach den großen Gruppen geordnet,

in 2 Fällen Infektionskrankheiten, in einem Fall eine Herz-
erkrankung und bei 6 Patienten ausschließlich Stoffwechsel-
dekompensation aus ungeklärter Ursache (Carcinome, Perniciosa
etc.).

Diabetestherapie vor der Klinikeinweisung:

In der Gruppe der auf zwei Insulinarten eingestellten Diabe-
tiker war ein Patient ohne Diabetestherapie, 5 hatten Depot-
Insulin Hoechst klar bekommen, 2 waren auf Novo-Lente Insulin
eingestellt gewesen und einer hatte Novo-Lente-Insulin plus
BZ 55 erhalten.

e) Sulfonylharnstoffderivat D 860 (Tolbutamid).

Zu der Gruppe der auf orale Diabetes-Therapie mit D 860 ein-
gestellten Diabetiker gehörten insgesamt 122 Patienten.

Auswertung nach der M-Wert-Methode:

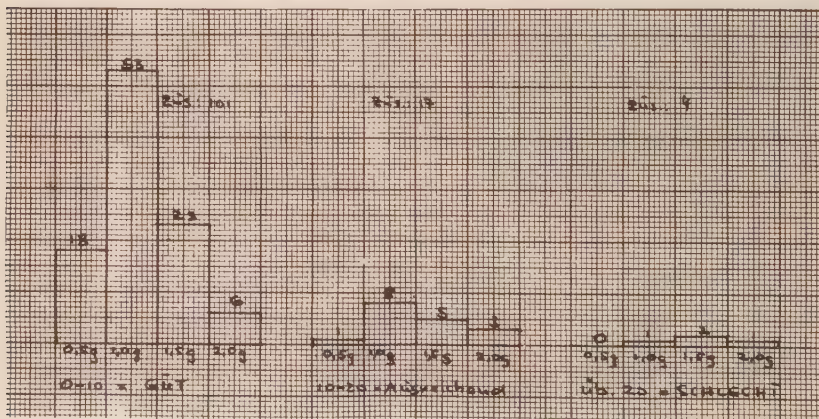


Abb. 25 Auswertung der auf D 860 eingestellten Diabetiker nach der M-Wert-Methode.

Von den insgesamt 122 Patienten, die in einem Zeitraum von
6 1/2 Jahren bei uns auf D 860 eingestellt worden sind, waren
bei der Entlassung, errechnet nach der M-Wert-Methode, 101
Patienten gut eingestellt, 17 ausreichend und 4 schlecht. Die
Unterteilung bei der graphischen Darstellung in je 4 Säulen
innerhalb der Qualitätsgruppen zeigt die jeweils benötigte
Tablettendosis an. Von den als gut eingestellt bezeichneten

Diabetikern benötigten 18 Kranke 0,5 g D 860, 53 1,0 g D 860, 23 1,5 g D 860 und 6 Patienten 2,0 g oder mehr D 860. Von den als ausreichend eingestellt bezeichneten Zuckerkranken benötigte 1 eine Dosis von 0,5 g D 860, 8 eine solche von 1,5 g D 860, 5 waren mit 1,5 g D 860 ausreichend eingestellt und 3 brauchten 2,0 g oder mehr D 860. Als schlecht eingestellt erwiesen sich 4 Patienten, von denen 1 0,5 g D 860, 2 1,0 g D 860 und 1 2,0 g D 860 bekam.

Manifestationsalter:

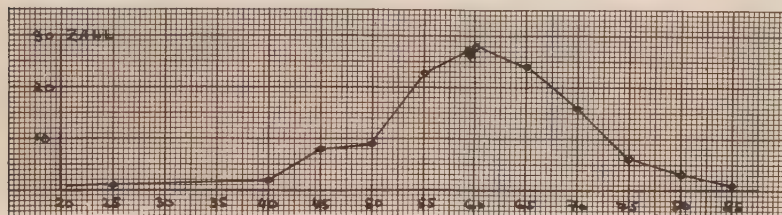


Abb. 26 Manifestationsalter der auf D 860 eingestellten Diabetiker.

Die Kurve, die wir vom Manifestationsalter dieser Behandlungsgruppe angelegt haben, beginnt, abgesehen von einem Patienten mit 25 Jahren, beim 40. Lebensjahr, steigt dann an und erreicht mit dem 60. Lebensjahr ihren Höhepunkt, um dann etwa in der gleichen Form wieder abzufallen wie sie angestiegen war. Sie endet bei dem 85. Lebensjahr. Nur bei einem Patienten handelt es sich um einen jugendlichen Diabetiker (25 Jahre), der an einem grippalen Infekt erkrankt war, und der sich auf D 860 einstellen ließ. Alle anderen waren vom Typ der Altersdiabetiker.

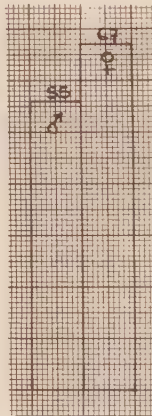
Konstitutionstyp:



Abb. 27 Konstitutionstyp der auf D 860 amgestellten Diabetiker.

Bei der Ermittlung des Konstitutionstyps überwiegen in der Gruppe der oral mit D 860 eingestellten Diabetiker die Stheniker mit 104 gegenüber den Asthenikern mit nur 18 Patienten.

Geschlecht:



In der Gruppe der auf D 860 eingestellten Diabetiker standen 55 Männer 67 Frauen gegenüber.

Abb. 28 Geschlechtsverteilung der auf D 860 eingestellten Diabetiker.

Einweisungsgründe:

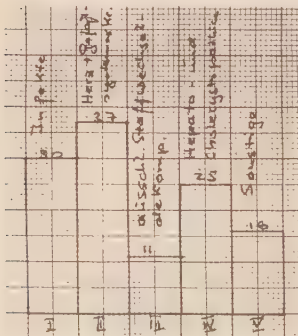


Abb. 29 Einweisungsgründe der auf D 860 eingestellten Diabetiker.

Die Einweisungsgründe waren, nach den großen Gruppen geordnet, in 30 Fällen Infektionskrankheiten, bei 37 Kranken lagen Erkrankungen des Herzens oder des Gefäßsystems vor, 11 Patienten kamen ausschließlich wegen einer Stoffwechseldekompensation, 25 wegen Hepato- oder Cholezystopathien und der Rest von 16 Diabetikern verteilte sich auf die verschiedensten, für die Diabetesführung nicht belangvolle Erkrankungen (Carcinome, Perniciosa etc.).

Diabetestherapie vor der Klinikeinweisung:

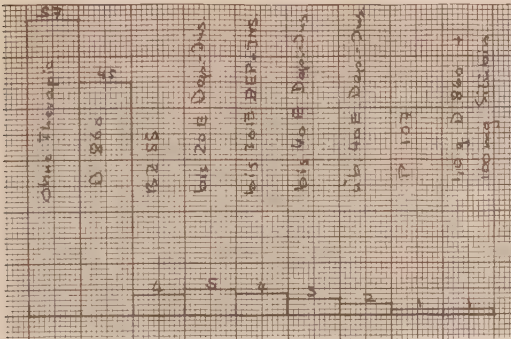


Abb. 30 Diabetes therapie der auf D 860 eingestellten Diabetiker vor der klinikaufnahme.

Vor der Klinikeinweisung waren 57 Patienten ohne antidiabetische Therapie, 45 waren bereits auf D 860 eingestellt, 4 erhielten BZ 55, 5 bis 20 I.E. Depot-Insulin, 4 bis 30 I.E. Depot-Insulin, 3 bis 40 I.E. Depot-Insulin, 2 über 40 I.E. Depot-Insulin, 1 hatte das Sulfonyl-

harnstoffderivat P 607 (Chlorpropamid) erhalten und 1 1,0 D 860 + 100 mg Silubin (Butyl-Biguanid).

f) Sulfonylharnstoffderivat BZ 55 (Carbutamid).

Zu der Gruppe der auf das orale Antidiabetikum BZ 55 eingestellten Diabetiker gehörten insgesamt 22 Patienten.

Auswertung nach der M-Wert-Methode

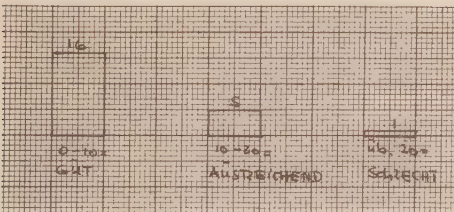


Abb. 31 Auswertung der auf BZ 55 eingestellten Diabetiker nach der M-Wert-Methode.

Von den insgesamt 22 Patienten, die in einem Zeitraum von 6 1/2 Jahren (1956 - Juni 1962) auf BZ 55 eingestellt worden sind, waren bei der Entlassung, errechnet nach der M-Wert-Methode, 10 Patienten gut, 5 ausrei-

chend und 1 schlecht kompensiert.

Manifestationsalter:

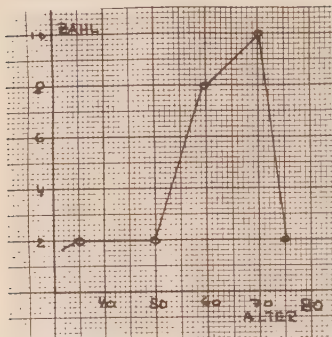


Abb. 32 Manifestationsalter der auf BZ 55 eingestellten Diabetiker.

Die Kurve, die wir vom manifestationsalter der Diabetiker dieser Behandlungsgruppe angelegt haben, beginnt beim 35. Lebensjahr, verläuft bis zum 50. Lebensjahr auf einer Ebene, steigt dann steil an, um mit dem 70. Lebensjahr ihren Gipfel zu erreichen und fällt dann bis zum 75. Lebensjahr wieder steil ab. Alle Patienten, die auf BZ 55 eingestellt waren, waren Gegenregulationsdiabetiker.

Konstitutionstyp:

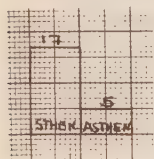


Abb. 33 Konstitutionstyp der auf BZ 55 eingestellten Diabetiker.

Bei der Ermittlung des Konstitutionstyps überwiegen in der Gruppe der oral mit BZ 55 eingestellten Diabetiker die Stheniker mit 17 Patienten gegenüber 5 Asthenikern.

Geschlecht:



Abb. 34 Geschlechtsverteilung der auf BZ 55 eingestellten Diabetiker

In der Gruppe der auf BZ 55 eingestellten Diabetiker standen 5 Männer 17 Frauen gegenüber.

Einweisungsgründe:

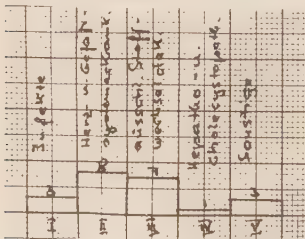


Abb. 35 Einweisungsgründe der auf BZ 55 eingestellten Diabetiker.

Die Einweisungsgründe waren, nach den großen Gruppen geordnet, in 3 Fällen Infektionskrankheiten, bei 8 Kranken lagen Erkrankungen des Herzens oder des Gefäßsystems vor, 7 Patienten kamen ausschließlich wegen einer Stoffwechseldekompensation, 1 wegen

einer Hepatopathie und der Rest von 3 Diabetikern verteilte sich auf die verschiedensten, für die Diabetesführung nicht belangvolle Erkrankungen (Altersstar, Bronchiektasenblutung).

Diabetestherapie vor der Klinikeinweisung:

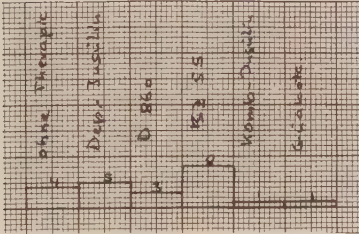


Abb. 36 Diabetestherapie der auf BZ 55 eingestellten Diabetiker vor Aufnahme in die Klinik.

Vor der Klinikeinweisung waren 4 Patienten ohne antidiabetische Therapie, 5 waren auf Depot-Insulin Hoechst klar eingestellt gewesen, 3 erhielten D 860, 8 Diabetiker BZ 55, 1 Komb-Insulin und 1 Guabeta.

g) Sulfonylharnstoff-Primärversager; Umstellung auf Depot-Insulin.

Primärversager der Sulfonylharnstofftherapie waren 17 Patienten. Es handelte sich um Patienten jeden Alters, vorwiegend jedoch um Altersdiabetiker, bei denen Behandlungsversuche mit Sulfonylharnstoffen über 3 bis 21 Tage vorgenommen wurden.

Auswertung nach der M-Wert-Methode:

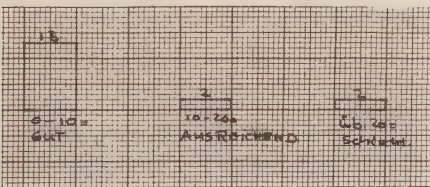


Abb. 37 Auswertung der Sulf-Primärversager-Umstellung auf Depot-Insulin nach der M-Wert-Methode.

Von den insgesamt 17 Sulfonylharnstoff-Primärversagern aus der Zeit von 1956 bis Juni 1962 waren nach der Umstellung auf Depot-Insulin bei der Entlassung, errechnet nach der M-Wert-Methode, 13 Pa-

tienten gut, 2 ausreichend und 2 schlecht kompensiert.

Manifestationsalter:

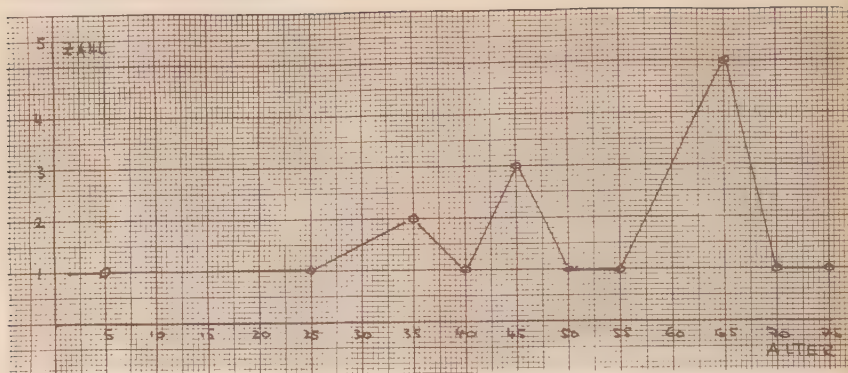


Abb. 38 Manifestationsalter der Sulfonylharnstoff-Primärversager - Umstellung auf Depot-Insulin.

Die Kurve, die vom Manifestationsalter dieser Behandlungsgruppe angelegt wurde, zeigt beim 5. und 25. Lebensjahr je einen Patienten, beim 35. Lebensjahr 2 Kranke, beim 40. Lebensjahr einen, bis zum 45. Lebensjahr steigt die Kurve dann an, fällt bis zum 50. und 55. Lebensjahr wieder ab und erreicht nach neuem Anstieg mit dem 65. Lebensjahr ihren Gipfel. Sie fällt dann bis zum 70. Lebensjahr wieder steil ab. Es waren also Diabetiker jeden Typs in dieser Gruppe mit deutlicher Betonung der älteren Gegenregulationsdiabetiker.

Konstitutionstyp:

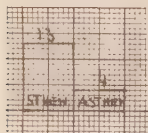


Abb. 39 Konstitutionstyp der Suh-Primärversager.

Bei der Ermittlung des Konstitutionstyps in der Gruppe der Sulfonylharnstoff-Primärversager überwiegen die Stheniker mit 13 gegenüber 4 Asthenikern.

Geschlecht:

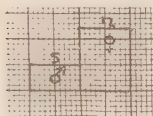


Abb. 40 Geschlechterverteilung bei den Suh-Primärversagern.

Bei den Primärversagern der Sulfonylharnstofftherapie standen 5 Männer 12 Frauen gegenüber.

Einweisungsgründe:

Die Einweisungsgründe waren, nach den großen Gruppen geordnet, in 3 Fällen Infektionskrankheiten, bei 8 Patienten lagen Erkrankungen des Herzens oder des Gefäßsystems vor, 4 Diabetiker kamen ausschließlich wegen einer Stoffwechseldekompensation zur Aufnahme, bei einem lag eine Hepatopathie vor und ein Patient ist der Gruppe sonstige Komplikationen zuzuordnen.

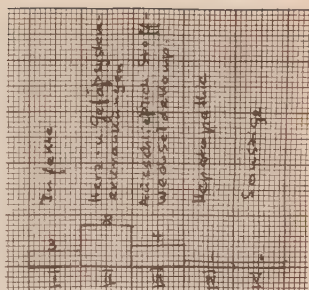


Abb. 41 Einweisungsgründe der Suh-Primärversager-Umstellung auf Depot-Insulin.

Testperiode mit Sulfonylharnstoffderivaten:

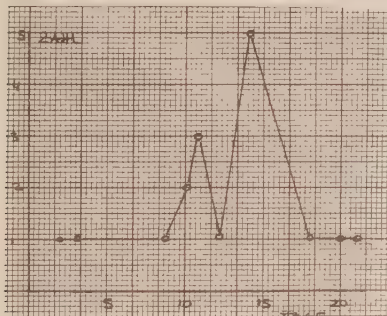


Abb. 42 Versuchsduer mit Suh bei den Primärversagern dieser Therapie.

Diese Kurve stellt dar, wie lange bei wieviel Diabetes-Patienten ein Versuch mit einer oralen Diabetestherapie unternommen wurde. Die Kurve zeigt, daß im Durchschnitt nach ca. 12 Tagen Klarheit darüber bestand, daß diese Diabetiker nicht auf Sulfonylharnstoffe einstellbar waren.

Insulinbedarf der Sulfonylharnstoff-Primärversager:

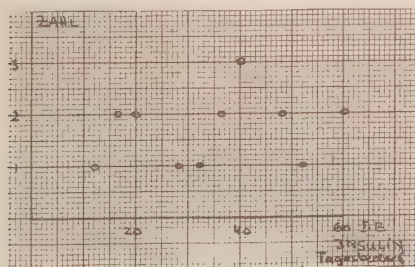


Abb. 43 Insulin-Tagesbedarf der Suh-Primärversager nach der Umstellung auf Depot-Insulin.

Diese graphische Darstellung soll den Tages-Insulinbedarf der Primärversager der Sulfonylharnstoffe veranschaulichen. Es benötigte je 1 Patient 12, 28, 32 und 52 I.E. Depot-Insulin Hoechst klar. Je 2 Diabetiker brauchten 16, 20, 36, 48 und 60 I.E. Depot-Insulin. 3 Patienten dieser Gruppe benötigten

40 I.E. Depot-Insulin. Von den 17 Patienten dieser Gruppe

hatten demnach 11 einen Insulinbedarf pro Tag, der über 30 I.E. Depot-Insulin lag.

h) Sulfonylharnstoff-Sekundärversager; Umstellung auf ein Verzögerungsinsulin.

Als Sekundärversager der Sulfonylharnstofftherapie werden diejenigen Diabetiker bezeichnet, deren Stoffwechsel über eine längere Zeit mit oralen Antidiabetika (D 860 oder BZ 55) voll kompensiert war. Nach MEHNERT handelt es sich in nur etwa 5 % aller mit Sulfonylharnstoffen behandelten Patienten um ein echtes Spät- oder Sekundärversagen dieser Therapie. Die weitaus häufigsten Ursachen eines nur scheinbaren Versagens der Sulfonylharnstofftherapie müßten nach Ansicht des Autors ausgeschlossen werden. Es sind dies:

- 1) Das Versagen des behandelnden Arztes, der bei falscher Indikationsstellung den Patienten einer Sulfonylharnstofftherapie zuführte.
- 2) Das Versagen des Patienten, der entgegen ärztlichem Rat seine Diät nicht einhielt.
- 3) Das Auftreten interkurrenter Infekte oder anderer Ereignisse, die zu einer Stoffwechselverschlechterung Anlaß geben.

Zu der Gruppe der Sulfonylharnstoff-Sekundärversager gehörten insgesamt 38 Patienten.

Auswertung nach der M-Wert-Methode:

In dieser Gruppe wurde der M-Wert unter der Sulfonylharnstofftherapie bei der Aufnahme dem M-Wert unter einem Verzögerungsinsulin bei der Entlassung gegenübergestellt.

M-Wert unter oraler Therapie bei der Aufnahme:

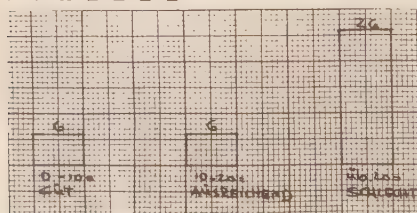


Abb. 44 Auswertung der Sul-Sekundärversager bei Klinikaufnahme nach der M-Wert-Methode.

M-Wert unter einem Verzögerungsinsulin bei der Entl.

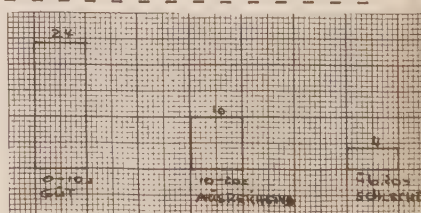


Abb. 45 Auswertung der Sul-Sekundärversager nach Umstellung auf ein Verzögerungsinsulin nach der M-Wert-Methode.

Diese beiden Abbildungen decken sich in etwa im umgekehrten Verhältnis. Bei der Aufnahme waren nach den errechneten M-Werten noch 6 Patienten gut, 6 ausreichend und 26 schlecht eingestellt. Bei der Entlassung, jetzt mit einem Verzögerungsinsulin eingestellt, waren nach den errechneten M-Werten 24 gut, 10 ausreichend und 4 schlecht eingestellt.

Manifestationsalter:

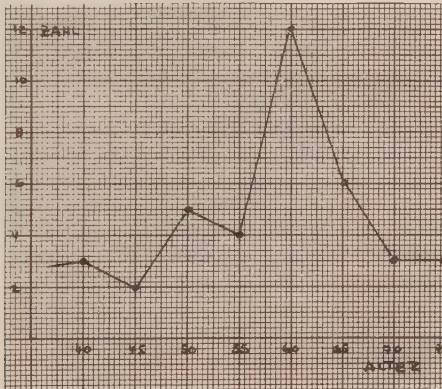


Abb. 46 Manifestationsalter der Sulfonyl-sekretorischer Umstellung auf ein Verzögerungsinsulin.

Die Kurve, die vom Manifestationsalter der Sekundärversager der Sulfonylharnstofftherapie angelegt wurde, beginnt mit dem 40. Lebensjahr, verläuft dann bis zum 55. Lebensjahr leicht abfallend und wieder ansteigend, um dann bis zum 60. Lebensjahr steil anzusteigen. Der Abfall gleicht in etwa dem Anstieg und erreicht mit dem 70. - 75. Lebensjahr ihren Tiefst-

punkt. Es handelte sich also in allen Fällen um Altersdiabetiker.

Konstitutionstyp:

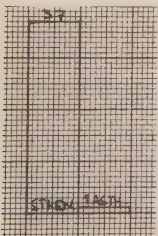
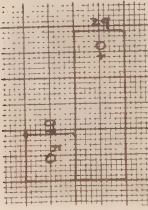


Abb. 47 Konstitutionstyp der Sulfonyl-sekretorischer.

Bei der Ermittlung des Konstitutionstyps der Sekundärversager der Sulfonylharnstofftherapie standen 37 Stheniker nur einem Astheniker gegenüber, was den Schluß zuläßt, daß es sich, in Übereinstimmung mit dem Manifestationsalter, um Gegenregulationsdiabetiker handelte.

Geschlecht:



In der Gruppe der Sekundärversager der Sulfonylharnstofftherapie fanden sich 9 Männer und 29 Frauen.

Abb. 48 Geschlechtsverteilung der Süh-Sekundärversager.

Einweisungsgründe:

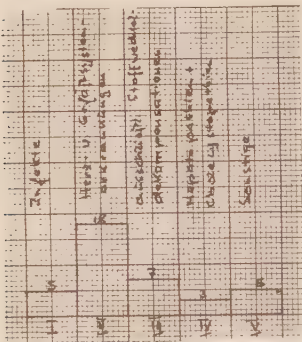


Abb. 49 Einweisungsgründe bei den Süh-Sekundärversagern.

Die Einweisungsgründe waren, nach den großen Gruppen geordnet, in 5 Fällen Infektionskrankheiten, bei 18 Patienten lagen Erkrankungen des Herzens oder des Gefäßsystems vor, 7 kamen ausschließlich wegen einer Stoffwechseldekompensation, 3 wegen einer Hepato- oder Cholecystopathie und der Rest von 5 Diabetikern verteilte sich auf die verschiedensten für die Diabetesführung nicht belangvolle Erkrankungen (Carcinome, Perniciosa etc.).

Vergleich zwischen oraler Therapie bis zur Klinikaufnahme und Insulinbedarf nach der Umstellung auf Insulintherapie:

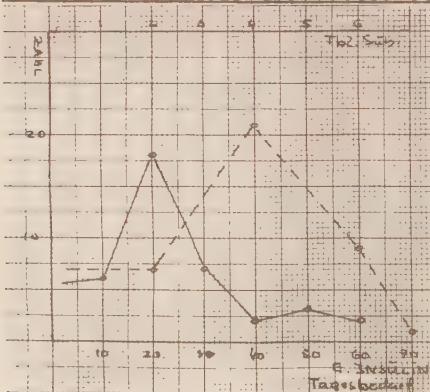
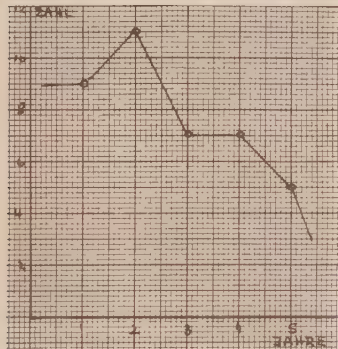


Abb. 50 Vergleich zw. oraler Therapie bis zur Klinikaufnahme und Tagesinsulinbedarf bei den Süh-Sekundärversagern.

Diese Abbildung veranschaulicht den Tablettenbedarf vor der Aufnahme und den Bedarf an Einheiten eines Verzögerungsinsulins der Sekundärversager der Sulfonylharnstofftherapie bei der Entlassung. Weitaus die meisten Patienten hatten 1,0 g eines Sulfonylharnstoff-Präparates erhalten. Die Kurve des Insulinbedarfs beginnt bei 20 I.E., steigt dann bis zur Marke 40 I.E.

steil an und fällt in etwa dem gleichen Maße wieder ab. Es zeigt sich also, daß die überwiegende Mehrzahl der Sulfonylharnstoff-Sekundärversager einen Tagesinsulinbedarf hatte, der bei 40 I.E. Depot-Insulin und mehr lag.

Sulfonylharnstoff-Sekundärversager nach Jahren:



In dem Beobachtungszeitraum von Anfang 1956 bis Juni 1962 fanden sich in dem gesamten Krankengut der Medizinischen Universitätsklinik Mainz 38 Sekundärversager der Sulfonylharnstofftherapie. Bei 9 dieser Patienten versagte die Sulfonylharnstofftherapie bereits nach 1 Jahr. Bei 11 Diabetikern trat nach 2jähriger Verabreichung eine Stoffwechseldekompensation ein. Der Rest von 19 Patienten verteilte sich etwa gleichmäßig auf

das 3., 4. und 5. Jahr nach Beginn der Sulfonylharnstofftherapie. Wegen der kleinen Zahl von nur 38 Spätversagern der Sulfonylharnstofftherapie lassen sich aus diesen Feststellungen keine Gesetzmäßigkeiten ableiten.

i) Kombination Depot-Insulin mit Sulfonylharnstoffderivat D 860.

Zu dieser Gruppe gehörten insgesamt 15 Patienten.

Auswertung nach der M-Wert-Methode:

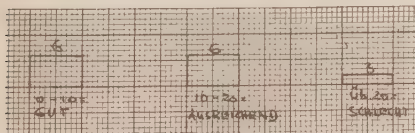


Abb. 52 Auswertung der auf eine Kombination Depot-Insulin/D 860 eingestellten Diabetiker nach der M-Wert-Methode.

Von den insgesamt 15 Patienten, die in einem Zeitraum von 6 1/2 Jahren (1956 bis Juni 1962) auf eine Kombination von Depot-Insulin/Sulfonylharnstoffderivat D 860 eingestellt worden

sind, waren bei der Entlassung, errechnet nach der M-Wert-Methode, 6 Patienten gut, 6 ausreichend und 3 schlecht eingestellt.

Manifestationsalter:

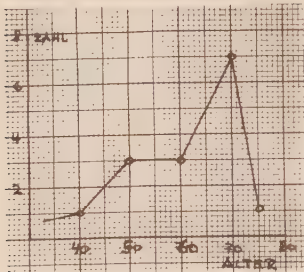


Abb. 53 Manifestationsalter der auf eine Kombination Depot-Insulin/D860 eingestellten Diabetiker.

Die Kurve, die vom Manifestationsalter dieser Behandlungsgruppe angelegt wurde, beginnt beim 40. Lebensjahr, steigt bis zum 60. Lebensjahr langsam an, wird dann steiler und erreicht beim 70. Lebensjahr ihren Höhepunkt. Sie fällt dann bis zum 75. Lebensjahr wieder steil ab. Es handelte sich in allen Fällen um Gegenregulationsdiabetiker.

Konstitutionstyp:



Abb. 54 Konstitutionstyp der auf eine Kombination Depot-Insulin/D860 eingestellten Diabetiker.

Bei der Ermittlung des Konstitutionstyps der auf eine Kombination von Depot-Insulin mit D 860 eingestellten Diabetiker überwiegen die Stheniker mit 14 gegenüber nur einem Astheniker, was in Übereinstimmung mit dem Manifestationsalter schließen läßt, daß die Altersdiabetiker überwiegen.

Geschlecht:

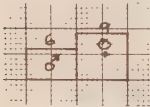


Abb. 55 Geschlechtsverteilung der auf eine Kombination Depot-Insulin/D860 eingestellten Diabetiker.

In der Gruppe der auf eine Kombination von Depot-Insulin und D 860 eingestellten Diabetiker fanden sich 6 Männer und 9 Frauen.

Einweisungsgründe:

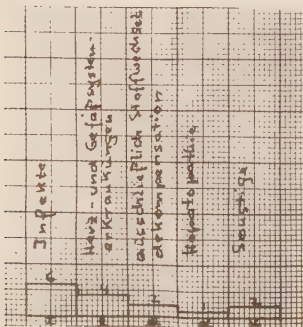


Abb. 56 Einweisungsgründe der auf eine Kombination Depot-Insulin/D 860 eingestellten Diabetiker.

Die Einweisungsgründe waren, nach den großen Gruppen geordnet, in 6 Fällen Infektionskrankheiten, bei 4 Patienten lagen Erkrankungen des Herzens oder des Gefäßsystems vor, 2 kamen ausschließlich wegen einer Stoffwechseldekompensation, 1 wegen einer Hepatopathie und 2 Patienten waren in der Klinik zur Aufnahme gekommen ohne erkennbaren Zusammenhang zwischen Diabetes und dem Einweisungsgrund.

Diabetestherapie vor der Klinikeinweisung:

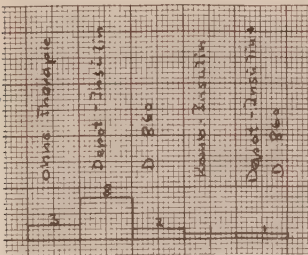


Abb. 57 Diabetestherapie der auf eine Kombination Dep.-Insulin/ D 860 eingestellten Diabetiker vor der Aufnahme in die Klinik.

Vor der Klinikeinweisung waren 3 Patienten ohne antidiabetische Therapie, 8 waren auf Depot-Insulin Hoechst klar eingestellt gewesen, 2 erhielten D 860, 1 Komb-Insulin und 1 Depot-Insulin plus D 860.

j) Biguanide in Kombination mit einem Verzögerungsinsulin oder einem Sulfonylharnstoffderivat.

Von den Biguaniden, die an anderer Stelle ausführlich besprochen worden sind, wurde an der Medizinischen Universitätsklinik Mainz ausschließlich das Silubin (Butylbiguanid) verwandt. Nach Ansicht der meisten Autoren, wie beispielsweise STÖTTER, ROSENKRANZ, KRALL, BRADLEY, WHITE u. a., kommt die Behandlung mit Biguaniden nur bei solchen Patienten in Betracht, die unter einem schwer einstellbaren instabilen Diabetes mit Neigung zu Hyperglykämie und Hypoglykämie leiden. In dem Beobachtungszeitraum (1956 bis Juni 1962) wurden insgesamt 15 Patienten mit einer Kombination von Silubin und einem Verzögerungsinsulin oder mit Silubin und dem Sulfonylharnstoffderivat D 860 behandelt.

Auswertung nach der M-Wert-Methode:

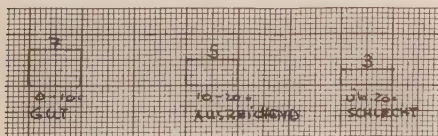


Abb. 58 Auswertung der mit Biguaniden in Kombination mit einem Verzögerungsinsulin oder einem Sulfonylharnstoffderivat eingestellten Diabetiker nach der M-Wert-Methode.

Von den insgesamt 15 Patienten, die in einem Zeitraum von 6 1/2 Jahren (1956 bis Juni 1962) mit einer Kombination von Silubin mit einem Verzögerungsinsulin oder D 860 behandelt

wurden, waren bei der Entlassung, errechnet nach der M-Wert-Methode, 7 Patienten gut, 5 ausreichend und 3 schlecht eingestellt.

Manifestationsalter:

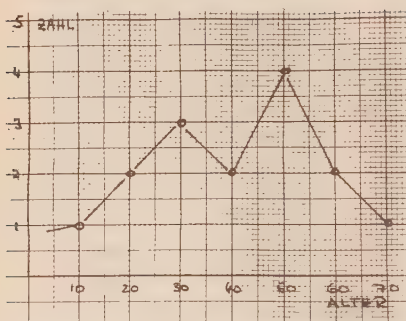


Abb. 59 Manifestationsalter der auf eine Kombination Silubin / Verz.-Insulin bzw. Silubin / Süßw. eingestellten Diabetiker.

Die Kurve, die vom Manifestationsalter der Diabetiker, die mit einer Kombination von Silubin mit einem Verzögerungsinsulin oder D 860 eingestellt worden sind, angelegt wurde, beginnt mit dem 10. Lebensjahr, steigt dann langsam an bis zum 30. Lebensjahr, fällt nun in derselben Form ab bis zum 40. Lebensjahr, um dann bis zum 50. Lebensjahr steil

anzusteigen. Hier erreicht sie auch ihren Gipfel und fällt dann bis zum 70. Lebensjahr wieder gleichmäßig ab. Es handelt sich also um Diabetiker jeden Alters mit Überwiegen der Altersdiabetiker.

Konstitutionstyp:

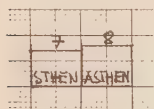


Abb. 60 Konstitutionstyp der mit Silubin / Verz.-Ins. bzw. Silubin / Süßw. eingestellten Diabetiker.

Bei der Ermittlung des Konstitutionstyps der Diabetiker, die mit einer Kombination von Silubin mit einem Verzögerungsinsulin oder dem Sulfonylharnstoff D 860 eingestellt wurden, standen 7 Stheniker 8 Asthenikern gegenüber.

Dies läßt den Schluß zu, daß die jugendlichen Insulinmangeldiabetiker und die schlecht einstellbaren asthenischen Gegenregulationsdiabetiker in dieser Gruppe überwiegen.

Geschlecht:

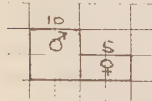


Abb. 61 Geschlechtsverteilung in der Biguanid-Gruppe.

In der Gruppe der Zuckerkranken, die auf eine Kombination von Silubin mit einem Verzögerungsinsulin oder D 860 einstellbar waren, fanden sich 10 Männer und 5 Frauen.

Wegen der besonderen Aktualität dieser Patientengruppe und der geringen Zahl der mit Biguaniden behandelten Diabetiker haben wir für jeden einzelnen Patienten Blutzuckerkurven zusammen mit den errechneten M-Werten und der Diabetestherapie während der vergangenen Jahre, soweit sie aus den uns zur Verfügung stehenden Krankenblattunterlagen hervorging, angelegt.

Insulindosis von 72 I.E. Depot-Insulin erreicht werden.

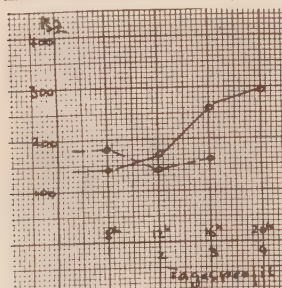


Abb. 64 Blutzucker-tagesprofilkurven
Pat. P.S.

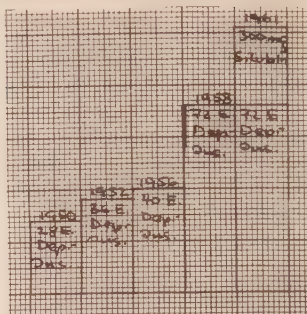


Abb. 65 Notwendige Diabetes therapie
von Manifestation des Diabetes
bis zur letzten Einstellung
1964 Pat. P.S.

- 3) W.G., ó, Astheniker, Manifestationsalter des Diabetes 25 Jahre, jetzt 34 Jahre. Schwierig einzustellender, labiler jugendlicher Diabetiker, bei dem eine häufige Neigung zu hypoglykämischen Zuständen besteht.

$$M_1 = 3,7; M_2 = 9,5; M_3 = 28,1$$

Wie aus den Tagesprofilen und den M-Werten hervorgeht, verschlechterte sich die Stoffwechsellage während der Behandlung. Es ist jedoch damit zu rechnen, daß dieselbe sich bei Arbeitsbelastung wieder bessert. Die zuletzt gegebenen 2 täglichen Injektionen von 40 und 16 I.E. Depot-Insulin konnten bei Erhöhung um 4 I.E. und Zugabe von 300 mg Silubin zu einer täglichen Injektion zusammengezogen werden.

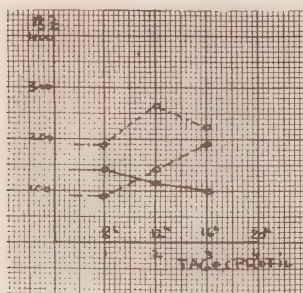


Abb. 66 Blutzucker-tagesprofilkurven
Pat. W.G.

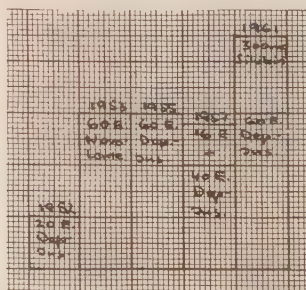


Abb. 67 Notwendige Diabetes therapie
von Manifestation des Diabetes
bis zur letzten Einstellung
1961 Pat. W.G.

- 4) M.H., ♀, Sthenikerin, Manifestationsalter des Diabetes 41 Jahre, jetzt 53 Jahre. Zur Aufnahme gekommen im Coma diabeticum. Erhebliche psychische Labilität. Wegen Erbrechen einige Tage keine Nahrungsaufnahme und keine Insulininjektion.

$$M_1 = 498,1; M_2 = 36,4; M_3 = 42,7$$

Gegenüber der letzten Einstellung auf 40 I.E. Novo-Lente-In-
sulin konnte unter Zugabe von 300 mg Silubin die Insulindosis
auf 28 I.E. Depot-Insulin Hoechst klar reduziert werden.

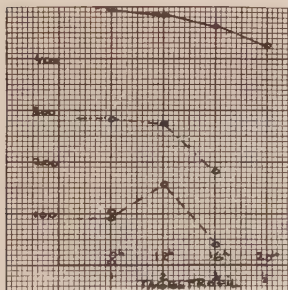


Abb. 68 Blutzuckertagesprofilkürven
Pat. H.H.

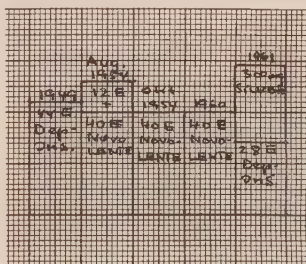


Abb. 69 Notwendige Diabetestherapie
von Manifestation des Diabetes
bis zur letzten Einstellung
1961 Pat. H.H.

- 5) E.H., ♂, Astheniker, Manifestationsalter des Diabetes 30 Jahre, jetzt 37 Jahre. Kam zur Neueinstellung in die Klinik.

$$M_1 = 17,4; M_2 = 39,6; M_3 = 7,0$$

Während der Einstellung wurde ein Versuch mit 30 I.E. Novo-
Lente-Insulin unter Zugabe von 2,0 g des Sulfonylharnstoff-
derivates MF 108 unternommen. Dieser Versuch führte zu einer
Toleranzverschlechterung. Unter 300 mg Silubin konnte die In-
sulindosis von 40 I.E. Novo-Lente auf 28 I.E. Novo-Lente-In-
sulin reduziert werden.

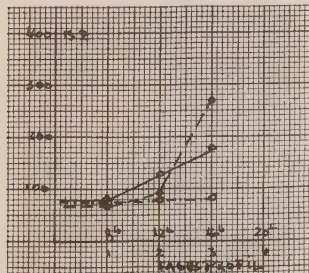


Abb. 70 Blutzuckertagesprofilkürven
Pat. E.H.

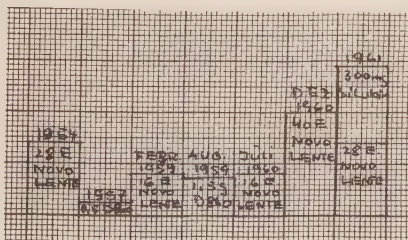


Abb. 71 Notwendige Diabetestherapie von Manifestation
des Diabetes bis zur letzten Einstellung 1961
Pat. E.H.

- 6) O.Sch., 6, Astheniker, Manifestationsalter des Diabetes 41 Jahre, jetzt 52 Jahre alt. Kam wegen einer chronisch hypertrophischen Gastritis und einer dadurch bedingten Toleranzverschlechterung zur Aufnahme.

$$M_1 = 23,6; M_2 = 27,6; M_3 = 4,9$$

Während der Einstellung kam es unter zwei täglichen Gaben von Insulin Novo-Lente zu gehäuftem hypoglykämischen Schocks. Erst die Umdeinstellung, bei der die Insulindosis von 20 I.E. Depot-Insulin auf 68 I.E. Insulin Novo-Lente erhöht worden war, brachte unter Zugabe von 400 mg Silubin und 1,0 g BZ 55 täglich bei dem instabilen Diabetiker einigermaßen stabilisierte Stoffwechselverhältnisse.

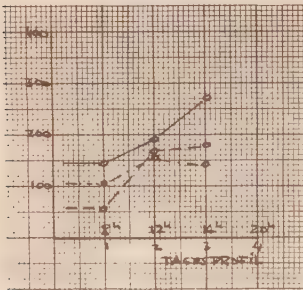


Abb. 72 131 Glukose-Tagessprofil-Kurven Pat. O.Sch.

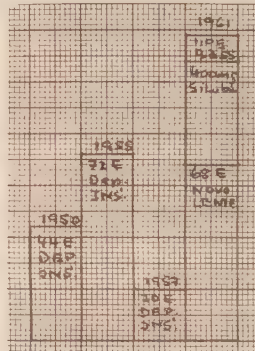


Abb. 73 Notwendige Diabetes-therapie von Manifestation bis zur letzten Einstellung 1961 Pat. O.Sch.

- 7) W.Z., 6, Stheniker, Manifestationsalter des Diabetes 24 Jahre, jetzt 42 Jahre alt. Kam wegen gehäuftem hypoglykämischer Schocks zur Aufnahme.

$$M_1 = 11,9; M_3 = 11,1$$

Bei diesem Patienten konnte die Dosis von 52 I.E. Insulin Novo-Lente unter Zugabe von 300 mg Silubin auf 28 I.E. Novo-Lente-Insulin reduziert werden.

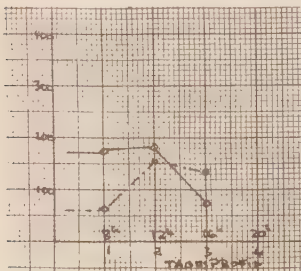


Abb. 74 131 Glukose-Tagessprofil-Kurven Pat. W.Z.

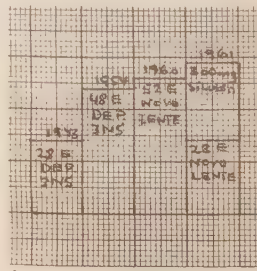


Abb. 75 Notwendige Diabetes-therapie von Manifestation bis zur letzten Einstellung 1961 Pat. W.Z.

- 8) A.U., 6, Astheniker, Manifestationsalter des Diabetes 18 Jahre, jetzt 19 Jahre alt. Kam wegen Stoffwechseler-schlechterung bei ausgesprochener Diätunlust zur Aufnahme.

$$M_1 = 31,5; M_3 = 18,5$$

Zur Toleranzverbesserung wurde nach fraktionierter Alt-Insulin-Behandlung zunächst auf 60 + 40 I.E. Novo-Lente-Insulin eingestellt und später unter Weglassen der zweiten Insulininjektion Silubin hinzugefügt. Gegenüber der notwendigen Insulindosis von insgesamt 80 I.E. konnten jetzt unter Silubin-gaben 20 I.E. Insulin eingespart werden.

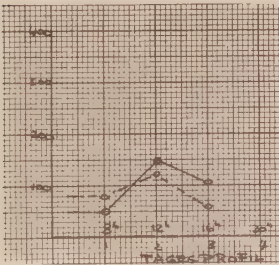


Abb. 76 Blutzuckertagesprofil-Kurve Pat. A.U.

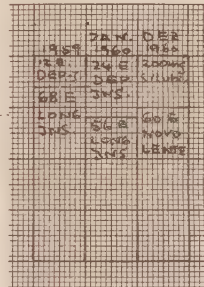


Abb. 77 Notwendige Diabetesbehandlung von Manifestation des Diabetes bis zur letzten Einstellung 1960 Pat. A.U.

- 9) Dr. L.W., 6, Stheniker, Manifestationsalter des Diabetes 38 Jahre, jetzt 61 Jahre alt. Kam wegen schwerer arterieller Durchblutungsstörungen besonders des linken Beines mit anschließender Amputation zur Aufnahme.

$$M_1 = 41,3; M_3 = 5,4$$

Zunächst wurde ein Einstellversuch mit 60 I.E. Depot-Insulin + 3,0 g BH 104 unternommen, bei gleichbleibend schlechter Stoffwechsellage auf 80 + 40 I.E. Novo-Lente-Insulin umgestellt und später unter Reduzierung der morgendlichen Insulindosis auf 72 I.E. unter Weglassen der zweiten Injektion unter zusätzlicher Gabe von 300 mg Silubin gute Stoffwechselverhältnisse geschaffen.

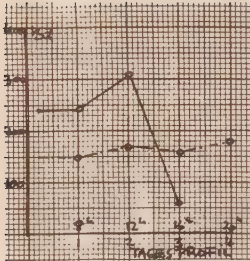


Abb. 78 Blutzuckertagesprofil-Kurven Pat. Dr. L. W.

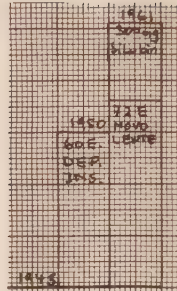


Abb. 79 Notwendige Diabetes therapie von Manifestation des Diabetes bis zur letzten Einstellung 1961 Pat. Dr. L. W.

10) G.W., 6, Astheniker, Manifestationsalter des Diabetes 8 Jahre, jetzt 17 Jahre alt. Kam wegen Stoffwechseldekompensation infolge eines grippalen Infektes zur Aufnahme. Immer große Schwankungen im Blutzuckertagesprofil und in Glykosurie. Häusliche Schwierigkeiten.

$M_1 = 34,6$; $M_3 = 8,2$

Unter Zugabe von 300 mg Silubin konnten 20 I.E. Depot-Insulin und durch die Umstellung auf Insulin-Novo-Lente die zweite tägliche Injektion eingespart werden. Zeitweise auftretende durchfällige Stühle zwangen nicht zum Absetzen des Silubins.

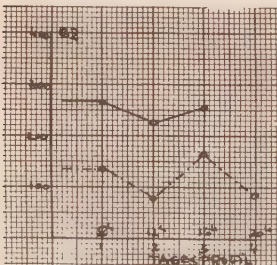


Abb. 80 Blutzuckertagesprofil-Kurven Pat. G. W.

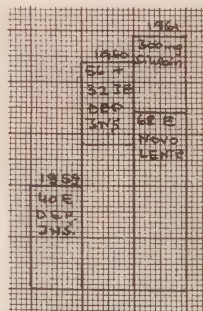


Abb. 81 Notwendige Diabetes therapie von 1959 bis zur letzten Einstellung 1961 Pat. G. W.

11) W.R., 6, Astheniker, Manifestationsalter des Diabetes 29 Jahre, jetzt 36 Jahre alt. Kam wegen eines Ulcus duodeni und einer Stoffwechseldekompensation zur Aufnahme.

$M_1 = 55,8$; $M_2 = 15,0$; $M_3 = 26,3$

Bei der Aufnahme war Aceton + - aus diesem Grunde wurde mit fraktionierter Alt-Insulin-Behandlung bis zur Toleranzverbesserung therapiert. Später war unter 48 + 40 I.E. Alt- + 32 I.E. Komb-Insulin + 450 mg Silubin die beste Stoffwechsellage erreicht. Trotzdem wurde auf 80 I.E. Novo-Lente-Insulin + 300 mg Silubin umgestellt, weil zu erwarten stand, daß unter körperlicher Belastung die Stoffwechsellage sich weiter bessert.

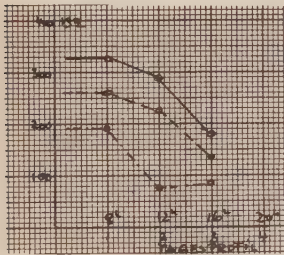


Abb. 82 Blutzuckertagesprofil-Kurven Pat. W.R.

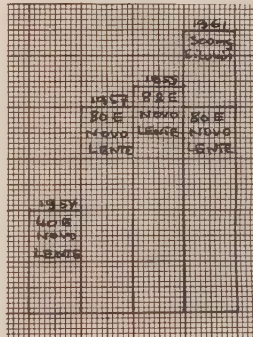


Abb. 83 Notwendige Diabetestherapie von der Manifestation des Diabetes bis 1961 Pat. W.R.

12) K.G., ♀, Sthenikerin, Manifestationsalter des Diabetes 59 Jahre, jetzt 61 Jahre alt. Kam wegen eines Cholangitisrezidivs und dadurch bedingter Stoffwechselverschlechterung zur Aufnahme.

$M_1 = 28,2$; $M_2 = 9,6$; $M_3 = 2,7$

Die Patientin war vorher auf 1,0 g D 860 eingestellt. Nach Abklingen der Cholangitis war jedoch eine gute Einstellung erst unter Zugabe von 100 mg Silubin bei gleichzeitiger Reduzierung des Sulfonylharnstoffs möglich.

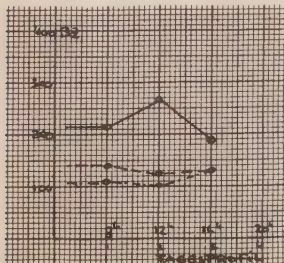


Abb. 84 Blutzuckertagesprofil-Kurven Pat. K.G.

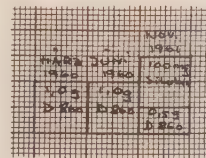


Abb. 85 Notwendige Diabetestherapie von März 1960 bis zur letzten Einstellung 1961 Pat. K.G.

- 13) J.R., ö, Stheniker, Manifestationsalter des Diabetes 20 Jahre, jetzt 63 Jahre alt. Kam wegen arterieller Durchblutungsstörungen bei nicht sehr schlechten Stoffwechselverhältnissen zur Aufnahme.

$$M_1 = 13,6; M_3 = 11,4$$

Der Patient war seit dem 42. Lebensjahr insulinbedürftig, zuletzt bis zum 60. Lebensjahr auf 40 I.E. Depot-Insulin eingestellt, dann erhielt er 3 Jahre lang 1,0 g D 860. Die medikamentöse Therapie wurde wegen der arteriellen Durchblutungsstörungen erhöht auf 1,5 g D 860 unter Zulage von 300 mg Silubin.

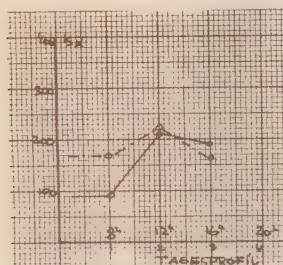


Abb. 86 Blutzuckeragesprofilkürven Pat. J.R.

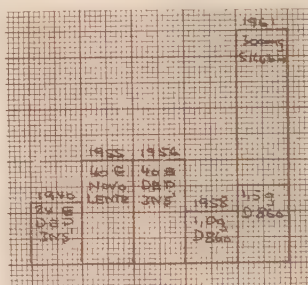


Abb. 87 Notwendige Diabetes therapie von 1940 bis zur letzten Einstellung 1961 Pat. J.R.

- 14) E.S., ♀, Sthenikerin, Manifestationsalter des Diabetes 58 Jahre, jetzt 61 Jahre alt. Kam wegen eines dekompensierten Hypertonus, erhöhten Blutzuckerwerten, jedoch ohne Glykosurie, zur Aufnahme.

$$M_1 = 33,0; M_2 = 3,6; M_3 = 2,7$$

Die Patientin hatte während der ersten beiden Jahre D 860 erhalten, im 60. Lebensjahr war dann die Umstellung auf 44 I.E. Depot-Insulin vorgenommen worden. Nachdem der Hochdruck sich gebessert hatte, war sie unter 1,0 g D 860 + 150 mg Silubin besser eingestellt als vorher unter der Insulintherapie.

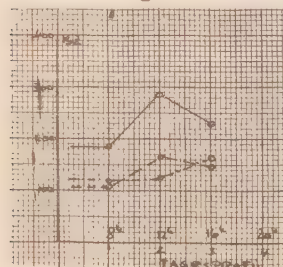


Abb. 88 Blutzuckeragesprofilkürven Pat. E.S.

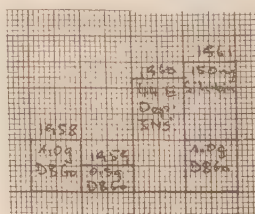


Abb. 89 Notwendige Diabetes therapie von Manifestation des Diabetes bis zur letzten Einstellung 1961 Pat. E.S.

- 15) J.W., 6, Stheniker, Manifestationsalter des Diabetes 63 Jahre, jetzt 73 Jahre alt. Kam wegen diabetischer Fettleber und Hypertonie bei guter Stoffwechsellage zur Aufnahme.

$$M_1 = 7,5; M_2 = 5,4; M_3 = 15,9$$

Die Injektion von 28 I.E. Depot-Insulin konnte unter Verabreichung von 2,0 g D 860 + 300 mg Silubin ohne nennenswerte Stoffwechselverschlechterung weggelassen werden.

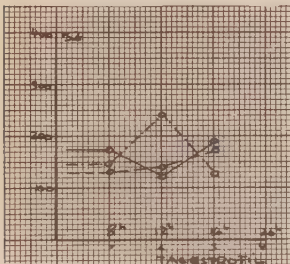


Abb. 80 Blutzuckertagesprofilkurve.
Pat. 3.W.

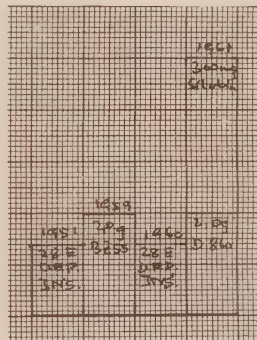
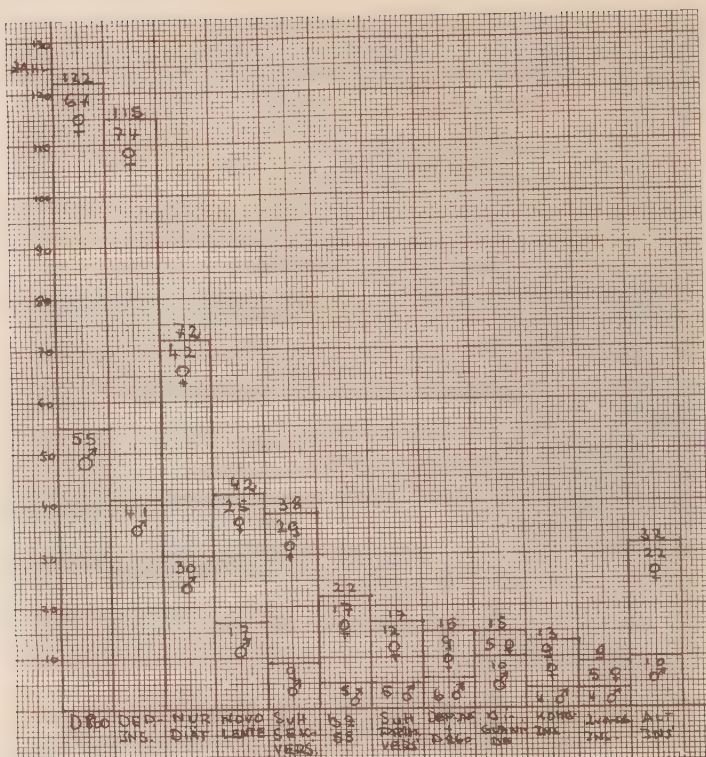


Abb. 91 Notwendige Diabetestherapie von Manifestation des Diabetes bis zur letzten Einstellung 1961 Pat. 3.W.

Synoptische Darstellung aller untersuchten Therapieverfahren.

Die beiden nachstehenden Abbildungen geben eine Übersicht der verschiedenen Behandlungsarten wieder, die für die 512 Diabetespatienten, die in der Zeit von Anfang 1956 bis einschließlich Juni 1962 in der Medizinischen Universitätsklinik in Mainz zur Aufnahme kamen, angewendet wurden.



Aus dieser Tabelle ergibt sich, daß in dem genannten Zeitraum 122 (67 Frauen, 55 Männer) auf das Sulfonylharnstoffderivat D 860 einstellbar waren, 155 Patienten (74 Frauen, 41 Männer) benötigten Depot-Insulin Hoechst klar, 72 (42 Frauen, 30 Männer) waren diätetisch einstellbar, 42 (25 Frauen, 17 Männer) mußten auf Novo-Lente-Insulin eingestellt werden. 38 Zucker- kranke (29 Frauen, 9 Männer) waren Sulfonylharnstoff-Sekundär- versager und brauchten zur Stoffwechselkompensation jetzt Depot-Insulin, 22 (17 Frauen, 5 Männer) wurden auf das Sul- fonylharnstoffderivat BZ 55 eingestellt, 17 (12 Frauen, 5 Männer) waren Primärversager der Sulfonylharnstofftherapie und erhielten dann Depot-Insulin, 15 Patienten (9 Frauen, 6 Männer) waren am besten mit einer Kombination von Depot-Insu-

lin mit D 860 einzustellen, 13 (9 Frauen, 4 Männer) bekamen Komb-Insulin, 15 Diabetiker (5 Frauen, 10 Männer) benötigten zur Einstellung die Kombination Verzögerungsinsulin oder D 860 mit dem Biguanid Silubin, 9 (5 Frauen, 4 Männer) waren nur mit zwei verschiedenen Verzögerungsinsulinen einstellbar, und der Rest von 32 Patienten (22 Frauen, 10 Männer) kam in moribundem Zustand in die Klinik, und eine Stoffwechselkompensation war auch unter fraktionierter und hochdosierter Alt-Insulin-Behandlung nicht mehr möglich.

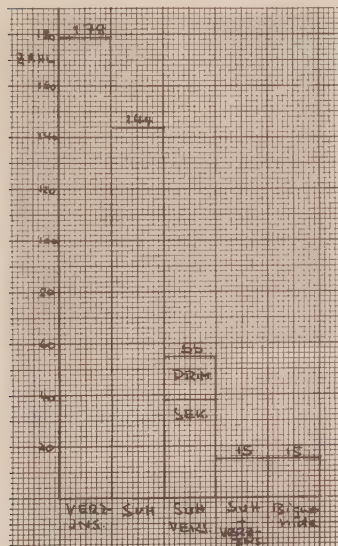


Abb. 93 Synoptische Darstellung aller untersuchten Therapieverfahren. 3.

Aus der nebenstehenden Abbildung ergibt sich, daß in der Medizinischen Universitätsklinik Mainz 45,7 % - davon 10,8 % Versager der Sulfonylharnstofftherapie - der Diabetiker auf Verzögerungsinsuline, 28,3 % auf Sulfonylharnstoffderivate, 2,3 % auf eine Kombination von Verzögerungsinsulin und dem Biguanidpräparat Silubin, bzw. Sulfonylharnstoff plus Biguanid einstellbar waren.

14,1 % waren rein diätetisch einzustellen, und bei dem Rest von 7,4 % handelt es sich um die zuckerkranken Personen, die unter Alt-Insulin vor Erreichen der Stoffwechselkompensation ad

exitum kamen.

Die beiden letztgenannten Patientengruppen wurden entsprechend der Begrenzung des Themas unserer Arbeit nicht ausgewertet.

3) Ergebnisse - Diskussion - Kritische Auswertung.

Zur Objektivierung der Einstellungsqualität wurde die M-Wert-Methode nach SCHLICHTKRULL herangezogen, die weiter vorne näher beschrieben worden ist. Zur Vereinfachung sind die beiden Qualitätsunterschiede "gut" und "ausreichend" zusammengezogen worden und werden insgesamt als "befriedigende Einstellung" bezeichnet.

Dadurch kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

PRÄPARAT	Zahl d. Pat.	Einstellungsqualität		in Prozent	
		befriedigend	schlecht	befr./schlecht	
Dep.-Insulin	115	104	11	89,5%	(11,5%)
SuH-Prim.-Vers. jetzt Dep.-Ins.	17	15	2	(87,8%)	(12,2%)
SuH-Sek.-Vers. jetzt Dep.-Ins.	38	34	4	(89,0%)	(11,0%)
Novo-Lente-Ins.	42	37	5	(85,3%)	(14,7%)
Komb-Insulin	13	8	5	(61,5%)	(38,5%)
2 Verz.-Insuline	9	5	4	(55,5%)	(44,5%)
Verzögerungs- Insuline Zus.:	234	203	31	86,7%	(13,3%)
D 860	122	118	4	96,7%	(3,3%)
BZ 55	22	21	1	(95,5%)	(4,5%)
SuH Zus.:	144	139	5	96,5%	(3,5%)
Verz.-Insulin + SuH	15	12	3	(80,0%)	(20,0%)
Biguanide + Verz.-Insulin oder SuH	15	12	3	(80,0%)	(20,0%)

Zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Manifestationsalter des Diabetes und Einstellbarkeit werden die großen Therapiegruppen einander gegenübergestellt:

Manifestationsalter	Verzögerungs- Insuline	SuH	Verz.-Ins. + SuH	Biguanid- gruppe
10. Lebensjahr	(3,3 %)			(6,7 %)
15. "	(2,6 %)			
20. "	(4,3 %)			(13,3 %)
25. "	(3,1 %)	(0,7 %)		(13,3 %)
30. "	(4,3 %)			(13,3 %)
35. "	(4,3 %)	(1,4 %)		
40. "	(5,2 %)	(1,4 %)	(6,7 %)	(6,7 %)
45. "	(7,4 %)	(5,8 %)		(25,5 %)
50. "	(14,1 %)	(7,7 %)	(20,0 %)	
55. "	(11,1 %)	(15,9 %)		
60. "	(15,3 %)	(24,2 %)	(20,0 %)	(13,3 %)
65. "	(8,6 %)	(16,5 %)		(6,5 %)
70. "	(8,2 %)	(18,1 %)	(46,6 %)	
75. "	(4,8 %)	(5,5 %)	(6,7 %)	
80. "	(3,0 %)	(2,1 %)		
85. "	(0,4 %)	(0,7 %)		

Die Konstitutionstypen, nach Sthenikern (Übergewichtige) und Asthenikern (Untergewichtige und Normalgewichtige) unterteilt, ergeben folgendes Bild:

Präparate - Gruppen	Stheniker	Astheniker
Verzögerungs-Insuline	67,9 %	(32,1 %)
Sulfonylharnstoffe	84,0 %	(16,0 %)
Verzögerungsinsuline + Sulfonylharnstoffe	(93,3 %)	(6,7 %)
Biguanidgruppe	(46,7 %)	(53,3 %)

Der Vergleich der Geschlechter in den einzelnen Therapiegruppen zeigte folgendes Ergebnis:

Präparate - Gruppen	♂	♀
Verzögerungs-Insuline	(31,7 %)	68,3 %
Sulfonylharnstoffe	(41,6 %)	(58,4 %)
Verzögerungs-Insuline + Sulfonylharnstoffe	(40,0 %)	(60,0 %)
Biguanidgruppe	(66,7 %)	(33,3 %)

Die Einweisungsgründe verteilten sich auf die einzelnen Präparategruppen wie folgt:

Präparate- Gruppen	Infekte	Herz-u. GefäÙs.	Stoffw.- Dekomp.	Hepato-u. Cholecystop.	Sonstige
Verzögerungs-Ins.	(24,8%)	(30,7%)	(23,5%)	(10,7%)	(10,3%)
Sulfonylharnst.	(22,8%)	(33,3%)	(12,5%)	(18,0%)	(13,4%)
Verzögerungs-Ins. + Sulfonylharnst.	(40,0%)	(26,5%)	(13,4%)	(6,7%)	(13,4%)
Biguanidgruppe	(13,3%)	(20,0%)	(33,4%)	(6,7%)	(26,6%)

Der Vergleich zwischen der Diabetestherapie bis zur Aufnahme mit der Therapieform bei der Entlassung sah wie folgt aus:

Präp.-Gruppen bei Entlassung	ohne Th.	Therapie bis zur Aufnahme			
		Verz.- Insulin	SuH	Verz.-Ins. + SuH	Biguanide + SuH
Verzögerungs-Ins.	(18,7%)	54,3%	(25,7%)	(1,3%)	
Sulfonylharnst.	(42,3%)	(14,0%)	(42,3%)	(0,7%)	(0,7%)
Verzögerungs-Ins. + Sulfonylharnst.	(20,1%)	(40,2%)	(13,4%)	(6,7%)	
Biguanidgruppe		(86,6%)	(13,4%)		

Welche Bedeutung haben nun die von uns ermittelten Zahlenwerte für die kritische Auswertung?

Wie schon erwähnt, kamen in der Zeit von Anfang 1956 bis Ende Juni 1962 in der Medizinischen Universitätsklinik Mainz 512 Patienten wegen eines Diabetes mellitus zur Aufnahme. 32 (7,4 %) dieser Patienten kamen in moribundem Zustand und

verstarben, bevor eine Stoffwechselkompensation möglich war. 71 (14,1 %) waren rein diätetisch einstellbar und kommen ebensowenig wie die Erstgenannten für die Beantwortung der Fragestellung unserer Arbeit in Betracht. Zu den rein diätetisch einzustellenden Diabetikern sei nur gesagt, daß es sich in allen Fällen um einen leichten Altersdiabetes handelte, und daß dieselben ausschließlich dem sthenischen Konstitutionstyp zuzurechnen waren. Den Feststellungen PFEIFFERS folgend, lag bei dieser Patientengruppe eine inkomplette B-Zellen-Insuffizienz mit geringem funktionellen Insulindefizit vor. Die diätetische Einstellung entsprach den Empfehlungen BERTRAMS nach einer relativ kohlenhydratreichen, fettarmen Diabetes-Standardkost, deren Kaloriengehalt auf die alimentäre Belastung und das Gewicht des Patienten abgestimmt war. Im Durchschnitt lag der Gesamtkaloriengehalt dieser auf Arbeitskalorienbedarf abgestimmten Diabetes-Standardkost etwa bei 2215 Tageskalorien (282 g Kohlenhydrate, 69 g Fett und 99 g Eiweiß).

Bei allen therapiebedürftigen Gruppen wurde nach Beendigung des Einstellverfahrens, während dem dem zuckerkranken Patienten zunächst eine fett- und eiweißbeschränkte Diabetesgrundkost mit dem Grundumsatz entsprechendem niedrigen Kaloriengehalt, die nicht allzu kohlenhydratreich war, verabreicht wurde, auf die oben geschilderte Diabetes-Standardkost für Arbeitsbedingungen übergegangen.

Die Diabetes-Grundkost an der Medizinischen Universitätsklinik in Mainz wird nach folgender Verordnung verabreicht: Relativ hoher Eiweißgehalt (1 - 1,5 g pro kg Körpergewicht), Fettmenge nicht über 60 g pro Tag, KH-Dosis bis 230 g pro Tag. Gesamtkalorienzahl 1884 Kalorien. Fette sollen vorwiegend in Form linolsäurereicher Pflanzenfette (Vitaquell, Eden-Margarine, Mazola-Oel) zugeführt werden. Die einzelnen Nahrungsstoffe verteilen sich wie folgt:

Eiweiß 93,3 g - Fett 53,9 g - KH 233,2 g = 1884 Gesamtkalorien.
Eiweiß 21,0 % - Fett 26,7 % - KH 52,3 % = 100 %.

Auf Verzögerungsinsuline waren von den zur Aufnahme gekommenen 512 Patienten 234 (47,5 %) einstellbar. Diese Zahl enthält auch 55 (10,8 %) Sulfonylharnstoffversager, auf die wir

später noch zu sprechen kommen. Der überwiegende Teil dieser Patientengruppe wurde auf das "Depot-Insulin Hoechst klar" eingestellt, nämlich 170 Patienten. 42 Zuckerkrankte waren auf "Novo-Lente-Insulin" einstellbar, 13 auf "Komb-Insulin", und bei nur 9 Patienten war eine Kombination von zwei verschiedenen Verzögerungsinsulinen nötig.

Welche Gründe waren es nun, die zu einer Verordnung von Verzögerungsinsulinen zwangen? Zunächst sei hierbei auf die von uns modifizierte Indikationstabelle verwiesen. Danach kommen für die Therapie mit Verzögerungsinsulinen vor allen Dingen folgende Diabetiker in Betracht:

- 1) Fortgeschrittener Altersdiabetes mit partiell kompletter B-Zellen-Insuffizienz und mäßigem, absolutem Insulindefizit.
- 2) Spätversager der Sulfonylharnstofftherapie.
- 3) Manifeste jugendlicher Diabetes mit partiell kompletter B-Zellen-Insuffizienz und mäßigem, absolutem Insulindefizit.
- 4) Schwerer jugendlicher Diabetes mit kompletter B-Zellen-Insuffizienz und absolutem Insulindefizit.

auf die Notwendigkeit einer Insulintherapie bei den unter 3) und 4) genannten Diabetikern nahmen schon die frühen Veröffentlichungen von FRANKE und FUCHS, BERTRAM, BENDFELDT und OTTO, ACHELIS und HARDEBECK, MOHNIKE und STÖTTER u. a. über die Indikationen und Erfolge der oralen Diabetestherapie Bezug. Auch die neuesten Arbeiten von MEHNERT, SCHÖFFLING, DITSCHUNEIT und PFEIFFER, STÖTTER bestätigen dies. Die Primärversager der Sulfonylharnstofftherapie sind zum überwiegenden Teil zum fortgeschrittenen Altersdiabetes (1) zu rechnen, wozu auch der kleine Teil der Sulfonylharnstoff-Sekundärversager gehört, bei dem nicht, wie bei den meisten Patienten dieser Gruppe, Komplikationsleiden zur Umstellung auf ein Verzögerungsinsulin zwangen.

Die Kurve, die wir vom Manifestationsalter dieser Behandlungsgruppe angelegt haben, zeigt bis zum 40. Lebensjahr annähernd gleichmäßigen Verlauf, d. h. daß sich nahezu alle Insulinmangeldiabetiker in dieser Gruppe befinden. 27,1 % der auf ein Verzögerungsinsulin eingestellten Diabetiker hatte das 40. Lebensjahr noch nicht überschritten. Die Manifestationsalter-

kurve steigt dann steil an und erreicht mit dem 60. Lebensjahr ihren Gipfel. Dies erklärt sich aus dem Überwiegen der Gegenregulationsdiabetiker über die jugendlichen Insulinmangeldiabetiker. Der Abfall bis zum 85. Lebensjahr erklärt sich aus der Lebenserwartung. Der Anteil der Astheniker bei der auf ein Verzögerungsinsulin einstellbaren Zuckerkranken war mit 32,1 % genau doppelt so hoch wie bei der Sulfonylharnstoffgruppe mit 16,0 %. Dieses Ergebnis deckt sich etwa mit den Mitteilungen BERTRAMS auf dem 3. Internationalen Diabeteskongreß 1958 in Düsseldorf.

Wie MOHNIKE, ULRICH und JUTZI fanden auch wir keine signifikanten Geschlechtsunterschiede innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen. Das Überwiegen der Männer bei der Biguanidgruppe bedarf, falls es überhaupt ein Einstellungsmerkmal darstellt, der Untersuchung an einem größeren Patientengut. In der darüber vorhandenen Literatur konnten wir auch diesbezüglich keine weiteren Angaben finden.

58 (24,8 %) der auf ein Verzögerungsinsulin einstellbaren 234 Diabetespatienten waren wegen eines Infektes und einer daraus resultierenden Stoffwechselverschlechterung zur Aufnahme gekommen. Wie allgemein klinisch bekannt ist, besitzt der diabetische Organismus eine erhöhte Neigung zu komplizierenden infektiösen Erkrankungen mit beschleunigten und schweren Verlaufsformen (BERTRAM, KNICK). Dies hängt mit der umfassenden Störung des allgemeinen und Organstoffwechsels beim Diabetiker, die der Erkrankung zugrunde liegt, zusammen. Die bakterizide Fähigkeit des Diabetikerserums ist bei ungünstiger Stoffwechsellaage herabgesetzt oder aufgehoben. Die Leukozyten des Diabetikers phagozytieren schlechter als die des Gesunden. Einerseits wird die veränderte Abwehrlage des diabetischen Organismus auf die Störung des Glykogenstoffwechsels in der Muskulatur und die chronische Ketonkörperwirkung im Gewebe zurückgeführt. Andererseits werden Veränderungen im retikuloendothelialen System und die Infektionsbereitschaft durch Azidose für diese Tatsachen verantwortlich gemacht. Bei azidotischen Diabetikern ist der gesamte fermentative intermediäre Stoffwechselapparat in Mitleidenschaft gezogen, was die Hemmung der intravasalen Hämoglykolyse beweist. Gleich-

falls betroffen ist die humorale und zelluläre Abwehr, die ja ebenso wie der insulinproduzierende Apparat fermentativ gesteuert wird. Insulin wirkt unmittelbar auf die intermediären Fermentreaktionen ein. Im Hypophysenvorderlappen und in den Körperflüssigkeiten ist ein spezifischer Hemmstoff vorhanden, der die hexokinasekatalysierte Reaktion der Glukosephosphorylierung steuert. Wird die Hexokinaseaktivität gehemmt, so resultiert daraus eine Verminderung aller Reaktionen, an denen dieses Ferment beteiligt ist. Die reduzierte Glukoseverwertung durch die Gewebe führt schließlich zum Blutzuckeranstieg, die Glykogenreserven werden verbraucht, und das Körpereiweiß wird zur Glykoneogenese herangezogen. Das vermehrte Auftreten von Ketonkörpern und die erhöhte Azidosebereitschaft wird durch die gesteigerte Fettverbrennung hervorgerufen. Eine Erklärung finden diese Vorgänge in einer Resistenzminderung des Organismus durch den dekompensierten intermediären Stoffwechsel, dem das Absinken des Leberglykogens, eine Ketonämie und ein negativer Stickstoffhaushalt vorausgehen. Das Insulin durchbricht die physiologische Hemmung der Hexokinasereaktionen der Hypophysen- und Nebennierenwirkstoffe. Die Glukosephosphorylierung und die folgenden Reaktionen der Glykogenese und der Kohlenhydratverbrennung erfahren eine Beschleunigung. Nach dem heutigen Stand der Kenntnisse über die Wirkung des Insulins wird in der diabetischen Leber DPNH (reduzierte Form des Diphospho-Pyridin-Nucleotids) und TPNH (reduzierte Form des Triphospho-Pyridin-Nucleotids) als Folge der gehemmten Glukoseverwertung in geringerer Menge als normal gebildet. Ferner ist dadurch die Fettsäuresynthese gestört. Auf dieser Tatsache und dem vermehrten Fettsäureabbau beruht die Bildung von Acetonkörpern. Weiterhin ist die Bewegung des Wasserstoffs des TPNH und des DPNH zu den Reaktionspartnern hin bei den Synthesereaktionen gehemmt. Insulin fördert den Wasserstoffaustausch zwischen den verschiedenen intracellulären Reaktionsräumen und beseitigt somit diese Störungen. Bei infektiösen Prozessen unterliegt das bereits wirksame Insulin im Diabetikerblut weiterhin einer beschleunigten Inaktivierung, weshalb bei Infektionskrankheiten höhere Insulindosen erforderlich werden (BÜRGER, KNICK).

Diese Ausführungen machen den hohen Prozentsatz der wegen einer Infektionskrankheit zur Einweisung gekommenen Diabetiker nicht nur bei der Patientengruppe, die auf ein Verzögerungsinsulin einstellbar war, verständlich. Auch die Gruppe der auf ein Sulfonylharnstoffderivat einstellbaren Zuckerkranken wies mit 22,8 % fast ein Viertel aller Patienten auf. Bei den Patienten, die zur Einstellung ein Verzögerungsinsulin und ein Sulfonylharnstoffderivat benötigten, betrug der Prozentsatz sogar 40,0 %. Nur die Biguanidgruppe lag mit 13,3 % niedriger, was sich aus der Tatsache herleiten läßt, daß es sich hierbei fast nur um ohnehin schlecht einstellbare Patienten vom Typ des instabilen Diabetes handelte.

Die Häufigkeit der Erkrankungen des Herzens und des Gefäßsystems, wobei besonders die arterielle Hypertension genannt werden muß, zeigte innerhalb der verschiedenen Einstellungsgruppen keine signifikanten Unterschiede. Bei der Gruppe der Verzögerungsinsulin-Patienten waren es 30,7 % aller Patienten, bei den Sulfonylharnstoffen 33,3 %, bei den Diabetikern, die mit der Kombination Verzögerungsinsulin plus Sulfonylharnstoffderivat einstellbar waren, 26,5 % und bei der Biguanidgruppe 20,0 %.

Diese Erkrankungen werden im wesentlichen von der Altersschichtung bestimmt, wofür auch der Gipfel bei den Patienten mit Sulfonylharnstoffeinstellung spricht. Organische Herzfehler und Endocarditiden treten beim Diabetiker nicht häufiger auf als beim Gesunden (KNICK). Bei den Koronarleiden und den myogenen Dekompensationen überwiegt das 6. und 7. Dezennium in allen Behandlungsgruppen.

BERTRAM berichtete, daß man bei den Patienten, deren Diabetes mehr als 10 Jahre besteht, in 79 % der Fälle einen Hochdruck findet gegenüber 45 % beim Stoffwechselgesunden. Bei der Autopsie findet man bei jedem Diabetiker, dessen Diabetes länger als 5 Jahre bestanden hat, Veränderungen im Sinne einer Koronarsklerose. Nach JOSLIN gehen 60 % der Zuckerkranken an den Veränderungen des Gefäßsystems - diabetische Gangrän und Koronarsklerose - zugrunde, während vor der Insulinära 64 % der Fälle den Comatod starben. Nach BERTRAM liegt die Ursache für

das gehäufte Vorkommen von Gefäßerkrankungen bei Diabetikern in der mangelnden Einschränkung des Fettverbrauchs.

Fettreiche Ernährung führt bekanntlich beim Diabetiker zu Störungen des Fettstoffwechsels, speziell zu solchen des Cholesterinhaushaltes. Die Fette lagern sich in Form von Cholesterinnestern zusammen mit Kalzium an den Gefäßwänden ab. JOSLIN konnte nachweisen, daß nach Übergang zur kohlenhydratreichen Diät der Cholesterinspiegel des Diabetikers zu normalen Werten absinkt. Unter den fettreichen Diäten war der Cholesterinspiegel fast regelmäßig erhöht. Wie BERTRAM betont, unterscheidet sich die Arteriosklerose des Diabetikers von der des Stoffwechselgesunden. Die Gefäße des Herzens und der Extremitäten werden im Gegensatz zu den Hirngefäßen viel häufiger betroffen. Die Entdeckung des Insulins und die Einführung der kohlenhydratreichen Diäten haben offenbar entscheidenden Anteil an der Verminderung der Erkrankungen des Herzens und des Gefäßsystems.

Der Herzinfarkt, der ja auch beim Stoffwechselgesunden zu Hyperglykämie und Glykosurie führt, stellt für den Diabetiker eine besondere Gefährdung dar. Führt doch die Zufuhr exogenen Insulins zu einer Steigerung des Schlag- und Minutenvolumens des Herzens. BERTRAM schlägt für solche Zuckerpatienten, für die eine absolute Indikation zur Insulinbehandlung besteht, die Injektion möglichst kleiner Insulindosen, die durch eine genügend große Menge Kohlenhydrate abgedeckt sein müssen, vor, um einem zu plötzlichen Blutzuckerabfall entgegenzuwirken.

Diejenigen Diabetiker, die ausschließlich wegen einer Stoffwechseldekompensation zur Aufnahme kamen, waren bei der Patientengruppe "Verzögerungsinsuline" mit 23,5 % und bei der Biguanidgruppe mit 33,4 % am höchsten. Bei der Sulfonylharnstoffgruppe waren es nur 12,5 % und bei den Kranken, die auf eine Kombination von Verzögerungsinsulin und Sulfonylharnstoffderivat einstellbar waren, 13,4 %.

Der hohe Prozentsatz bei den mit **B i g u a n i d e n** behandelten Patienten, der wegen der geringen Zahl in dieser Gruppe keinen Anspruch auf Allgemeingültigkeit erheben kann,

läßt sich wohl am ehesten aus der Tatsache erklären, daß sich in dieser Gruppe prozentual die meisten schlecht einstellbaren Astheniker befinden. Sie gehören in erster Linie zur Gruppe der Diabetiker mit instabiler Stoffwechsellage, und wie KRALL, BRADLEY und WHITE feststellten, eignen sich diese Diabetiker vor allen Dingen für eine Biguanidbehandlung, da mit Zugabe von Biguaniden eine wesentliche Besserung und Stabilisierung des Stoffwechsels mit weniger hypoglykämischen Reaktionen zu beobachten sind. Auch MEHNERT berichtete über gleiche Untersuchungsergebnisse.

Die Verzögerungsinsulingrouppe stellte mit 23,5 % auch einen hohen Prozentsatz von Diabetikern, die ausschließlich wegen einer Stoffwechseldekompensation in die Klinik kamen. Zum ersten finden sich in dieser Gruppe fast alle Insulinmangeldiabetiker, deren Einstellung größere Schwierigkeiten als die der Gegenregulationsdiabetiker macht. Zum zweiten ist der Anteil der Astheniker mit 32,1 % doppelt so hoch wie in der Sulfonylharnstoffgruppe. Auch dieser Patientenkreis hat eine instabilere Stoffwechsellage als die Stheniker.

Ein hoher Prozentsatz bei den stoffwechseldekompensierten Patienten in allen Behandlungsgruppen ist ätiologisch auf eine mangelhafte Diätführung zu beziehen. Zahlenmäßig ist dies jedoch schlecht zu erfassen, da man bei der Erhebung der Anamnese nur selten objektive Aussagen in dieser Richtung erhält.

Erkrankungen der Leber und der Gallenwege sind beim Zuckerkranken häufig. BERTRAM stellte fest, daß es mit Schwinden des Glykogens durch erhebliche Fetteinwanderungen in die Leber zur Fettleber kommt. Die Lebervergrößerung, die man nicht selten in den ersten beiden Dezennien beim Zuckerkranken beobachtet, beruht auf einer fettigen Degeneration der Leber. Nach BERTRAM verläuft die Hepatitis beim Zuckerkranken meist auffallend gutartig und zeigt häufig eine beträchtliche Verbesserung der Stoffwechsellage während des Ikterus, die danach wieder verschwindet. KNICK beschrieb eine erstaunliche Toleranzbesserung bei drei dystrophischen Diabetikern mit den

Zeichen einer akuten gelben Leberatrophy mit völliger Aglykosurie und Nüchternblutzuckerwerten unter 100 mg% ohne Insulinbehandlung, sowie schwersten finalen Schockzuständen mit Blutzuckerwerten von 50, 47 und 29 mg%. KNICK erklärte diese Beobachtungen mit einer extremen Resistenzminderung durch vollkommenen Glykogenverlust. Die Glykogenreserve hat sich bei chronischer Inanition der Funktionskraft des Inselrestes angepaßt bzw. diese unterboten. BERTRAM glaubt, daß die Lebercirrhose beim Diabetiker häufiger vorkommt als allgemein angenommen wird und führt dafür zahlenmäßige Beweise an. Klinisch war nur in einem Drittel der Fälle eine Lebercirrhose diagnostiziert worden. Der Autor glaubt, dieses gehäufte Vorkommen mit der herabgesetzten Widerstandskraft durch die Glykogenarmut der diabetischen Leber erklären zu können. Die Beobachtungen BERTRAMS stammten aus der Vorkriegszeit. KNICK berichtete dann, daß die Lebercirrhose bei dem von ihm beobachteten Diabetikerkrankengut vor dem Kriege fünf mal häufiger war als nach dem Kriege. Wie KNICK sehen auch andere Autoren (GRAFE und TOPP, JOSLIN und FALTA) keinen nachweisbaren Zusammenhang zwischen cirrhotischen Erkrankungen der Leber und der diabetischen Stoffwechselstörung. Die Erklärung liegt in der veränderten Altersschichtung und der Verlagerung des Schwerk Gewichtes in der Diätetik nach der Kohlenhydratseite hin. Für die Cholecystopathien gilt sinngemäß das gleiche. SEIGE, der die Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und Hepatitis an einem größeren Krankengut untersuchte, kam zu dem Schluß, daß ein schwerer Diabetes eher für eine Hepatitis prädisponiert ist, und daß dann der Ablauf einer Hepatitis in nahezu der Hälfte der Fälle eine bleibende Verschlechterung der Stoffwechsellaage nach sich zieht. Die Hepatitismorbidität ist nach den Beobachtungen des Autors unter den Zuckerkranken 2 - 4mal größer als in der sonstigen Bevölkerung. Diese Feststellungen wurden an einem genügend großen Beobachtungsgut von 6 000 Zuckerkranken und 600 000 Stoffwechselgesunden getroffen. Die vermehrte Anfälligkeit für Infekte jeder Art beim Diabetes wie auch eine erhöhte Exposition des Diabetikers für das Hepatitisvirus sind die Ursachen hierfür. Außerdem

unterliegt die Leber des Diabetikers fortlaufend einer außer-gewöhnlichen Belastung, die das Angehen einer Hepatitis erleichtert.

Bei unseren Patienten betrugen die wegen einer Hepato- oder Cholecystopathie zur Aufnahme gekommenen Diabetiker in der Verzögerungsinsulingruppe 10,7 %, bei der Sulfonylharnstoffgruppe waren es 18,0 %, bei der Patientengruppe, die zur Einstellung ein Verzögerungsinsulin und ein Sulfonylharnstoffderivat benötigten, 6,7 % und bei der Biguanidgruppe ebenfalls 6,7 %.

Der Prozentsatz von 18 % in der Sulfonylharnstoffgruppe findet seine Erklärung in der Altersschichtung, da mit dieser Therapie ausschließlich Diabetiker vom Typ des Gegenregulationsdiabetes höheren Alters behandelt wurden. In allen Gruppen war die Fettleber am häufigsten, wofür oben die Erklärung gegeben wurde. Am zweithäufigsten waren Cholecystitiden und die Cholelithiasis. Die Lebercirrhose war nicht auffallend häufig.

In der Rubrik "Sonstige Komplikationen" sind alle Patienten aufgeführt, die wegen eines operativen Eingriffs, wegen eines Neoplasmas oder wegen irgendwelcher anderer Erkrankungen zur Aufnahme kamen, die in keinem Zusammenhang zum Diabetes mellitus standen.

In dieser Gruppe ist auch eine 33jährige Asthenikerin aufgeführt, bei der wegen eines schweren jugendlichen Diabetes eine Schwangerschaftsunterbrechung im III. Monat vorgenommen wurde, ferner eine 43jährige Sthenikerin, die nach dreijähriger Therapie mit Novo-Lente-Insulin eine Leukopenie (1500) hatte, wahrscheinlich auf dem Boden einer Überempfindlichkeit gegen das Präparat oder dessen Zink-Anteil. Nach Umstellung auf Komb-Insulin normalisierte sich das Blutbild wieder. Auch bei den Sulfonylharnstoff-Sekundärversagern war eine 63jährige Sthenikerin mit einer Leukopenie. Diese Patientin hatte 4 Jahre D 860 (tgl. 0,5 g) genommen. Unter Umstellung auf 28 I. E. Depot-Insulin normalisierte sich auch hier das Blutbild wieder.

SEIDLER u. a. stellten umfangreiche Untersuchungen über Blutbildveränderungen unter Rastinon an. Die Autoren fanden unter 300 mit Rastinon behandelten Patienten 21mal eine Leukopenie. Bei 20 dieser 21 Diabetiker waren auch vor der Rastinonbehandlung die Leukozytenwerte unter 6 000, also unter dem normalen Durchschnitt von 7 000. Bei 8 Patienten lagen die Leukozytenwerte unter 4 000, und bei einem Patienten bestand schon vor der Behandlung mit D 860 eine Leukopenie unter 3 000. Die Autoren weisen darauf hin, daß bei einem Drittel aller Gesunden ohnehin unternormale Leukozytenwerte zu finden seien, ohne daß das Allgemeinbefinden dieser Menschen gestört sei. Bei 11 der 21 Patienten waren bei späteren Kontrollen die Leukozytenwerte wieder über 3 000 angestiegen, nur bei einem Patienten war der Leukozytenwert unter 2 000 gefallen. Die Untersucher führten Knochenmarkfunktionsprüfungen durch und sahen, daß die beobachteten Leukopenien oft von selbst zurückgingen. Das heißt, daß ein noch funktionstüchtiges Knochenmark vorhanden war, und daß unter Weiterführung der Rastinonbehandlung auch bei Leukopenien keine Schädigung in irgendeiner Hinsicht und keine Störung des Allgemeinbefindens zu beobachten war. Die Frage des Zusammenhangs zwischen Leberschädigung und Leukopenie beim Diabetiker bedarf noch weiterer Untersuchungen.

Der Vergleich zwischen der Diabetestherapie bis zur Aufnahme mit der Therapieform bei der Entlassung läßt unseres Erachtens keine Rückschlüsse auf die Einstellbarkeit der verschiedenen Diabetesformen unter den verschiedenen Therapiemöglichkeiten zu. Dieser Vergleich bestätigt die Tatsache, daß unter allen Diabetikern die Gegenregulationsdiabetiker in der Mehrzahl sind und daß bei richtiger Indikationsstellung über 40 % der Zuckerkranken, die vorher ohne antidiabetische Therapie waren, sich gut auf ein Präparat der Sulfonylharnstoffreihe einstellen ließen. Über 50 % aus der Verzögerungsinsulingruppe hatten auch vorher ein Verzögerungsinsulin erhalten. Diese Diabetiker waren also schon immer insulinbedürftig. Über die Relationen in der Biguanidgruppe läßt sich wegen der geringen Anzahl der Patienten und der kurzen Zeit, in der das Biguanid-

präparat Silubin in unserer Klinik zur Anwendung kommt, noch nichts Endgültiges aussagen.

Besonderer Erwähnung bedürfen noch die Versager der oralen Diabetestherapie. Wie aus der von uns modifizierten Indikationstabelle hervorgeht, eignet sich für die Sulfonylharnstofftherapie der schwere Altersdiabetes mit inkompletter B-Zellen-Insuffizienz mit stärkerem funktionellen Insulindefizit und der beginnende jugendliche Diabetes mit noch inkompletter B-Zellen-Insuffizienz mit funktionellem Insulindefizit.

Mit anderen Worten sind bei den erwähnten Altersdiabetikern die entscheidenden Indikationsmerkmale das Lebensalter des Patienten bei Manifestation des Diabetes und die Größe des sog. aktuellen Insulindefizits. Erfahrungsgemäß lassen sich ältere, oft adipöse Diabetiker mit einem niedrigen Insulinbedarf (unter 20 - 30 I.E.) am besten auf die Sulfonylharnstoffe einstellen. Bei Manifestation der Zuckerkrankheit nach Überschreitung des 40. Lebensjahres sind die Erfolgsaussichten für die Sulfonylharnstofftherapie über 60 % (SCHÖFFLING, DITSCHUNEIT und PFEIFFER). Sie verringern sich mit zunehmender Dauer der Insulinvorbehandlung. Wie die Autoren feststellen, liegen die Aussichten für eine erfolgreiche Dauer-einstellung mit Sulfonylharnstoffen nach 5jähriger Insulinvorbehandlung nur noch bei 20 % der Patienten.

Außerordentlich wichtig ist auch die Einhaltung der D i ä t - v o r s c h r i f t e n . Auf keinen Fall soll und kann die Sulfonylharnstofftherapie die Einhaltung der Diät ersetzen. Die heute verabreichte, auf das Gewicht des Zuckerkranken und seine berufliche Tätigkeit abgestimmte Diät, stellt für jeden Diabetiker unabhängig von der Behandlungsart eine feste Größe dar. Eine Lockerung der Diätvorschriften und die zusätzliche Zufuhr von oralen Antidiabetika ist zum einen sinnlos und würde zum anderen die Fettsucht, die nicht nur wegen des Diabetes abzulehnen ist, fördern.

Die Zunahme der S e k u n d ä r v e r s a g e r wäre damit unvermeidlich (MEHNERT). In der Gruppe der Sekundärversager

der Sulfonylharnstofftherapie befinden sich bei uns 38 Patienten. Die Manifestationsalterkurve, die Verteilung des Konstitutionstyps und des Geschlechtes weisen keine Besonderheiten auf. Bei den Einweisungsgründen stellten die Erkrankungen des Herzens und des Gefäßsystems mit 18 Patienten fast die Hälfte aller Sekundärversager. Ein großer Teil (16) war vor der Einweisung auf 1,0 g eines Sulfonylharnstoffpräparates eingestellt. Die übrigen Patienten verteilen sich gleichmäßig auf niedrigere oder höhere Dosierung. Nur 9 Diabetiker benötigten bis 20 I.E. Insulin, alle anderen 40 I.E. und mehr. Die meisten Sekundärversager der Therapie mit Sulfonylharnstoffen traten nach 2 und einem Jahr der Behandlung mit diesen Substanzen auf.

MEHNERT fand in nur etwa 5 % aller mit Sulfonylharnstoffen behandelten Patienten ein echtes Spät- oder Sekundärversagen dieser Therapie. Der Autor fordert den Ausschluß der weitaus häufigsten Ursachen eines nur scheinbaren Versagens der Sulfonylharnstofftherapie:

- 1) Das Versagen des behandelnden Arztes, der bei falscher Indikationsstellung den Patienten einer Sulfonylharnstofftherapie zuführte.
- 2) Das Versagen des Patienten, der entgegen ärztlichem Rat seine Diät nicht einhielt.
- 3) Das Auftreten interkurrenter Infekte oder anderer Ereignisse, die zu einer Stoffwechselverschlechterung Anlaß geben.

Die Therapie mit *B i g u a n i d e n* weist in unserem Patientengut gegenüber den anderen Therapiegruppen einige Besonderheiten auf. Bei der Ermittlung des Konstitutionstyps fanden wir hier mehr Astheniker als Stheniker (8/7). Auch waren doppelt soviel Männer als Frauen in dieser Gruppe (10/5). Die Kurve des Manifestationsalters weist Ähnlichkeit mit derjenigen der Depot-Insulin-Gruppe auf.

In 7 von 15 Fällen konnte durch die zusätzliche Verabreichung von Silubin die Insulindosis herabgesetzt werden und zwar einmal um 8 I.E., dreimal um 12 I.E., zweimal um 20 I.E. und einmal um 24 I.E. In drei Fällen war nach der Zugabe von Silubin keine zweite tägliche Insulininjektion mehr nötig. Das

sind alle Fälle bei denen vorher eine Zweitinjektion notwendig war. In einem Fall mußte trotz Hinzufügen von 300 mg Silubin die Insulindosis beibehalten und in drei Fällen mußte trotz Zugabe von 300 mg Silubin die Insulindosis erhöht werden. Diese Erhöhung betrug bei einem Patienten 4 I.E., bei dem zweiten 12 I.E. und bei dem dritten sogar 48 I.E. plus 1,0 g D 860. Vier der insgesamt 15 Biguanidfälle erhielten eine Kombination von Silubin und D 860. In einem dieser Fälle konnte die tägliche Injektion von 44 I.E. Depot-Insulin durch 1,0 g D 860 und 150 mg Silubin ersetzt werden. In einem anderen Fall war es möglich, eine notwendige Insulindosis von 28 I.E. Depot-Insulin durch die Verabreichung von 2,0 g D 860 und 300 mg Silubin zu ersetzen. Zwei Patienten hatten vor der Einweisung 1,0 g D 860 erhalten. Einer von diesen war bei der Entlassung mit 0,5 g D 860 und 100 mg Silubin und der andere mit 1,5 g D 860 und 300 mg Silubin besser eingestellt.

Bei 10 der 15 Fälle der Biguanidgruppe handelte es sich um Astheniker vom Typ des jugendlichen instabilen Diabetes. Alle 10 waren insulinbedürftig, und es wurde ein besseres Stoffwechselgleichgewicht als vor der Aufnahme erreicht, in 7 Fällen sogar unter Verminderung der Insulindosis. Von den beiden Sthenikern, die insulinbedürftig waren, handelte es sich in einem Fall um ein Coma diabeticum und im anderen Fall um schwere arterielle Durchblutungsstörungen, die zur Amputation eines Beines zwangen. Bei den vier Fällen, die neben Silubin das Sulfonylharnstoffderivat D 860 erhielten, handelte es sich um Stheniker vom Typ des Gegenregulationsdiabetes.

Unsere Erfahrungen mit der Biguanidtherapie stimmen mit den Feststellungen von KRALL, BRADLEY und WHITE überein, nach denen es unter Zugabe von Biguaniden zu einer wesentlichen Verbesserung und Stabilisierung der Stoffwechsellage kommt und in mehr als der Hälfte der insulinbedürftigen Diabetiker eine Reduzierung der vorher notwendigen Insulindosis möglich wird. In allen Fällen konnte eine vorher notwendige Zweitinjektion von Insulin weggelassen werden. Auch die Autoren STÖTTER, WILLIAMS, TANNER und ODELL, MEHNERT und SEITZ halten die Verbesserung und Stabilisierung der Stoffwechsellage für die Hauptindikation der Biguanidtherapie. Sie warnen jedoch vor

einer Verringerung der notwendigen Insulinmengen, die der jugendliche Organismus für sein Wachstum und seinen Gesamtstoffwechsel braucht. Wir können uns nach den hier gesammelten Erfahrungen dieser Meinung jedoch nicht anschließen, da wir glauben, daß der beste Maßstab für eine gute Einstellung eines Diabetes das Blutzuckertagesprofil und die Glykosurie sind. Wenn diese beiden Faktoren unter exakter Diäteinhaltung über einen längeren Beobachtungszeitraum in Ordnung sind, so stellen sie unserer Meinung nach das Kriterium für die notwendige Insulindosis dar. Eine Insulindosis, die darüberhinaus verabreicht würde, müßte zwangsläufig bei den instabilen Diabetikern zu hypoglykämischen Zuständen führen. Darüber hinaus ist es eine Erfahrungstatsache, daß der asthenische jugendliche Insulinmangeldiabetiker viel mehr als der Gegenregulationsdiabetiker der laufenden Stoffwechselüberwachung bedarf und bei Verschlechterung der Stoffwechsellage ohnehin zur Korrektur der Einstellung sich in klinische Behandlung begeben muß. Stellt sich dann heraus, daß trotz Biguanidzusage und exakter Diätführung eine Erhöhung der Insulindosis notwendig ist, so scheint uns dies der Zeitpunkt für eine solche permanente Dosiserhöhung zu sein. Zum Schluß der kritischen Auswertung unserer Untersuchungsergebnisse wenden wir uns der M-Wert-Methode nach SCHLICHTKRULL zu.

Bislang war die Beurteilung der Einstellungsqualität insofern nicht exakt möglich, als diese neben den Blutzuckerwerten und der Tagesglykosurie in erster Linie von dem subjektiven Eindruck des behandelnden Arztes abhängig war. Es ist das Verdienst SCHLICHTKRULLS und seiner Mitarbeiter eine Formel aufgestellt zu haben, die eine zahlenmäßige Objektivierung der Einstellungsqualität möglich macht.

Da es nicht möglich war, eine solche Formel von theoretischen Gegebenheiten abzuleiten, wählten die Autoren folgenden Weg: Neun Ärzte, die mit der Diabetestherapie vertraut sind, wurden aufgefordert, zwanzig Tabellen mit klinischen Daten von verschiedenen Patienten zu bewerten und das von ihnen erzielte Ergebnis, unabhängig voneinander, niederzulegen. Anhand dieser subjektiven Beurteilung der jeweiligen Stoffwechselsituation bei den 20 Patienten durch 9 verschiedene Diabetes-

kenner stellten die Autoren die Ergebnisse zusammen und legten die durchschnittliche Beurteilung als Kriterium für den Aufbau und die Kontrolle ihrer Formel zugrunde. Diese mathematische Formel ersetzt die subjektive Begutachtung durch eine objektive Bewertung.

Auf Seite 46 haben wir die Formel von SCHLICHTKRULL mit der dazugehörigen Zahlentabelle wiedergegeben, nach denen wir die M-Werte sämtlicher in der Zeit von Anfang 1956 bis Juni 1962 in der Medizinischen Universitätsklinik in Mainz eingestellten Diabetiker errechnet haben.

Zur Komprimierung haben wir die Qualitätsunterschiede "gut" und "ausreichend" zusammengezogen und bezeichnen diese beiden Gruppen als "befriedigend eingestellt". Die Aufschlüsselung für jede einzelne Therapiegruppe ist auf Seite 84 wiedergegeben. Danach waren von 234 Patienten in der Gruppe "Verzögerungs-Insuline" 203 (86,7 %) Patienten befriedigend und 31 (13,3 %) schlecht eingestellt. Die 31 schlecht eingestellten Diabetiker waren in der überwiegenden Mehrzahl auch nach klinischen Gesichtspunkten schlecht eingestellt. In dieser Gruppe finden sich alle diejenigen Kranken, die vor Beendigung der Einstellung auf eigene Verantwortung die Klinik verlassen haben. Auch solche Diabetiker, die trotz eindringlicher Ermahnung nicht zum Einhalten der vorgeschriebenen Diät zu bewegen waren, sind bei den schlecht eingestellten Patienten zu finden. Ein kleiner Rest teilt sich auf schwere Allgemeinerkrankungen auf und ist in kein Schema einzuordnen.

Bei den 144 Diabetikern, die in dem genannten Zeitraum auf ein Sulfonylharnstoffderivat eingestellt wurden, waren 139 (96,5 %) befriedigend und nur 5 (3,5 %) Patienten schlecht eingestellt. Einer dieser Patienten kam unter BZ 55 im Coma diabeticum ad exitum, hier lag der M-Wert über 500. Bei den anderen vier Patienten, die alle auf D 860 eingestellt waren, lag der M-Wert nur wenig über 20. Bei zwei von diesen handelte es sich um eine Lebercirrhose und bei den anderen beiden um Gefäßerkrankungen.

In den beiden Behandlungsgruppen Verzögerungsinsulin + Sulfonylharnstoffderivat und Biguanide + Verzögerungsinsulin oder Sulfonylharnstoffderivat fanden sich in den 6 1/2 Jahren

nur je 15 Patienten, von denen jeweils 12 befriedigend und 3 schlecht eingestellt die Klinik verließen.

Bei den 3 Zuckerkranken aus der erstgenannten Gruppe hatte einer als Komplikationsleiden eine Lungentuberkulose und erkrankte nach Neoteben-Therapie an einer Polyneuritis. Bei dem zweiten lag dauernde mangelhafte Diätführung neben einer Pyelitis vor und bei dem dritten bestand eine Herzinsuffizienz. Die drei schlecht eingestellten Patienten aus der Biguanidgruppe gehörten alle zur Gruppe der schlecht einstellbaren Diabetiker vom Typ des instabilen Diabetes. In zwei Fällen waren es Astheniker, deren M-Werte nur unwesentlich über 20 lagen, und deren Stoffwechselsituation sich wahrscheinlich unter körperlicher Belastung weiter bessert. Im dritten Fall handelte es sich um einen Stheniker, der im Coma diabeticum zur Aufnahme kam.

Insgesamt gesehen handelt es sich bei der M-Wert-Methode von SCHLICHTKRULL um ein Verfahren, mit dessen Hilfe es möglich ist, objektiv die Einstellungsqualität zu beurteilen. Diese Methode hat jedoch ihre schwache Stelle bei dem Grenzwert 20. Zur besseren Beurteilung wären unseres Erachtens Tagesprofile an drei aufeinanderfolgenden Tagen vor der Entlassung eines zuckerkranken Patienten zweckmäßig. Ein Mittelwert aus diesen drei Tages-M-Werten ergäbe ein objektives Bild über die reale Einstellungssituation und das Niveau des Kompensationsgrades.

C) Z U S A M M E N F A S S U N G

In der vorliegenden Arbeit wird nach einem kurzen historischen Überblick über die Entwicklung des Insulins und der oralen Antidiabetika zunächst eine Darstellung der derzeitigen Kenntnisse über den Wirkungsmechanismus des Insulins, der Sulfonylharnstoffe und der Biguanide gegeben.

Insulin fördert den Wasserstoffaustausch zwischen den verschiedenen intracellulären Reaktionsräumen und hat in der Muskelzelle eine Sofortwirkung auf die Glukoseverwertung. Der Glukosetransfer durch die Zellwand der Muskelzelle ist sehr hoch und anscheinend Folge einer sehr innigen Bindung von Insulin an das Gewebe. Der Zuckerstoffwechsel der sog. peripheren insulinabhängigen Gewebe (Fett- und Muskelgewebe) wird durch die Sulfonylharnstoffe nicht beeinflusst. Ihr blutzuckersenkender Effekt kommt durch die Einwirkung auf die endokrine Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels zustande. Das insulinproduzierende B-Zellen-System der LANGERHANS'schen Inseln wird durch Sulfonylharnstoffe zur Ausschüttung seiner mobilisierbaren Insulinreserven gebracht. Beim Alloxandibetes und nach Pankreatektomie kommt es nicht zur Hypoglykämie nach Gabe dieser Stoffe.

Über den Wirkungsmechanismus der Biguanide ist noch sehr wenig bekannt. Wahrscheinlich ist ein wesentlicher Teil ihrer Wirkung im peripheren (Muskel- oder Fett-) Gewebe zu lokalisieren, wobei eine Potenzierung der Insulinwirkung möglich zu sein scheint. Sie entfalten ihren hypoglykämischen Effekt bei allen Diabetesformen, gleichgültig, ob noch eine körpereigene Insulinproduktion vorhanden ist oder nicht. Die Biguanide wirken also offenbar extrapankreatisch.

Nach Besprechung der Diätetik des Diabetes mellitus wird auf die Einstellbarkeit der verschiedenen Diabetesformen in Abhängigkeit von Konstitution, Alter und Therapiebedingungen eingegangen.

Die Analyse der Krankenblattunterlagen von 512 Diabetikern, die in der Zeit von Anfang 1956 bis Juni 1962 in der Medizinischen Universitätsklinik Mainz eingestellt wurden, läßt

unter Berücksichtigung des vorliegenden Schrifttums Erfahrungsgrundsätze für die Therapie des Diabetes mellitus erkennen.

Zusammengefaßt ergibt sich aus unseren Erhebungen das Folgende:

- 1) Für eine Behandlung mit alleiniger Diätführung eignet sich der leichte Altersdiabetes mit geringem funktionellen Insulindefizit bei inkompletter B-Zellen-Insuffizienz.
- 2) Für eine Therapie mit Diät und Sulfonylharnstoffen kommen in Frage a) der schwere Altersdiabetes und b) der beginnende jugendliche Diabetes mit stärkerem funktionellem Insulindefizit bei noch inkompletter B-Zellen-Insuffizienz.
- 3) Diät und Insulin benötigen wegen mäßig absolutem oder absolutem Insulindefizit bei partiell kompletter oder kompletter B-Zellen-Insuffizienz a) der schwere Altersdiabetes, b) der fortgeschrittene Altersdiabetes, c) der manifeste jugendliche Diabetes und d) der schwere jugendliche Diabetes.
- 4) Zur Insulineinsparung ist beim fortgeschrittenen Altersdiabetes der Versuch einer Kombination von Insulin und Sulfonylharnstoffderivat anzuraten.
- 5) Eine Therapie ausschließlich in Form von Diät und Biguaniden kommt nur für die seltenen Sulfonylharnstoff-Allergien in Frage.
- 6) Die Kombination Diät, Biguanide und Insulin erscheint nach den heutigen Erfahrungen für die instabilen Diabetiker sowohl vom Typ des jugendlichen Insulinmangeldiabetes als auch vom Typ des nicht sehr häufigen asthenischen Gegenregulationsdiabetes zweckmäßig.
- 7) Die Kombination Diät, Biguanide und Sulfonylharnstoffe kommt einmal für den schweren Altersdiabetes und zum anderen für die Spätversager der Sulfonylharnstofftherapie, soweit diese nicht absolut insulinbedürftig sind, in Frage.

Zur Objektivierung der klinischen Einstellbarkeit verschiedener Diabetesformen unter Verzögerungsinsulin, kombinierter

oder alleiniger oraler Therapie erwies sich die M-Wert-Methode von SCHLICHTERULL als ein exakt anwendbares Hilfsmittel.

A N H A N G :

T A B E L L A R I S C H E Ü B E R S I C H T E N

Tabellarische Übersicht der mit Depot-Insulin "Hoechst klar" eingestellten Diabetiker

Name	♂ od. ♀	Al-ter	Man.-ter Alter Typ	Konst.-Warum Klinikaufnahme (+ bes. Bemerkungen)	Präp.+Dos. b. Aufnahme	Präp.+Dos. b. Entlass.	M-Wert
H.S.	♂	57	56	Asthen.	Cavernöse Oberlappentbc.	36 Dep-Ins. 36 Dep-Ins.	2,5
J.B.	♂	66	66	Sthen.	Jackson-Anfälle, War +++	ohne 40 " "	4,0
K.W.	♀	64	58	Asthen.	Kimmelstiel-Wilson, keine Diät (verließ Klinik a. e. V.)	24 Dep-Ins. 48 " "	108,0
K.K.	♀	16	10	Asthen.	Praecoma diabeticum	40 + 20 Dep.-Ins. 50 + 30 Dep.-Ins.	17,5
P.L.	♂	40	20	Asthen.	Lungentbc., z. Einstellung	ohne 60 Dep-Ins.	8,9
J.L.	♀	29	14	Asthen.	Cystitis granularis m. Verdacht a. chron. Pyelonephritis	48 Dep-Ins. 40 Dep-Ins.	42,1
M.F.	♀	59	51	Sthen.	Cholangitis, Praecoma diab.	ohne 28 " "	3,7
J.H.	♀	44	42	Sthen.	Perityphlitischer Abszeß	16 Dep-Ins. 20 " "	7,0
J.F.	♀	70	54	Sthen.	Praecoma diab. (seit 8 Mon. kein Insulin gespritzt)	20 " " 28 " "	3,3
A.G.	♀	76	46	Sthen.	Dek. Hochdruckherz	24 " " 24 " "	4,3
E.K.	♀	69	63	Sthen.	Hypertonie, Myocardschaden	40 + 12 Dep.-Ins. 52 " "	3,2
R.M.	♀	61	54	Sthen.	Gripp. Infekt, Coma diab.	36 Dep-Ins. 64 " "	9,9
M.R.	♀	79	71	Sthen.	Pneumonie Ex.	32 " " 20 " "	20,2
M.R.	♀	58	56	Sthen.	Z. Einstellung	ohne 16 " "	12,6
T.V.	♂	81	59	Sthen.	Bronchopneumonie	20 Dep-Ins. 12 " "	13,6
E.V.	o	56	55	Sthen.	Cystopyelitis, Hyperthyreose	12 " " 40 " "	7,4

E.W.	♀	63	55	Sthen.	Hypertonie, häufig Diätfehler Vergißt die Ins.-Spritze	40 + 12 Dep.-Ins.	52 Dep.-Ins.	1,2
F.W.	♀	61	61	Asthen.	Herzinsuff.	ohne	28 " "	4,5
A.W.	♀	73	73	Sthen.	Bronchopneumonie, Cystopye- litis, Praecoma diab.	ohne	24 " "	7,4
R.B.	♀	61	46	Sthen.	Gen. Arteriosklerose, keine Diätführung	32 Dep.-Ins.	48 " "	18,0
B.U.	♀	44	36	Sthen.	Papillitis necroticans, schw. Sepsis, M.S.	28 " "	28 " "	5,1
E.F.	♀	64	56	Sthen.	Hypertonie - Apoplexie	40 " "	40 " "	17,2
H.B.	♂	35	21	Asthen.	Posthepatitische Hyperbili- rubinaemie, regelm. Unterern.	36 " "	24 + 16 Dep.-Ins.	2,4
A.B.	♂	58	56	Sthen.	Nephrolithiasis, Hydronephr.	16 " "	16 Dep.-Ins.	7,8
M.D.	♀	56	49	Asthen.	Lungenabszeß	40 " "	48 " "	48,6
A.K.	♀	53	50	Sthen.	Biliäre Cirrhose	40 " "	20 " "	4,0
P.L.	♂	74	74	Sthen.	Apoplexie	ohne	28 " "	1,0
M.M.	♀	52	48	Asthen.	Coma diab., Unterkiefercyste	36 Dep.-Ins.	40 " "	5,5
E.W.	♀	57	52	Sthen.	Zust. n. Apoplexie	36 " "	36 " "	1,7
K.W.	♂	28	18	Asthen.	Necrobiosis lip. diab. (verließ Klinik a. e. V.)	40 " "	40 " "	30,3
R.A.	♀	39	28	Asthen.	Cystitis	36 + 16 Dep.-Ins.	36 + 16 Dep.-Ins.	43,7
B.L.	♀	61	56	Sthen.	Hypertonie, keine Diätf.	20 Dep.-Ins.	32 Dep.-Ins.	7,7

B.K.	6	78	69	Sthen.	Prostat hypertrophie	40 Dep.-Ins.	32 Dep.-Ins.	5,7
A.V.G.	♀	27	27	Asthen.	Z. Hydronephrose-Op. re.	ohne	12 "	2,4
E.S.	♀	54	47	Sthen.	Keine Diätführung	28 Dep.-Ins.	32 "	8,0
H.S.	♂	64	55	Sthen.	Gutachten	20 "	20 "	8,2
E.M.	♀	60	43	Asthen.	Laennec'sche Lebercirrhose	40 "	40 "	7,0
A.H.	♂	84	78	Sthen.	Bronchopneumonie, allg. Arteriosklerose. Ex.	ohne	28 + 20 Dep.-Ins.	108,9
A.O.	♀	19	12	Asthen.	Furunkulose, Coma diab.	52 + 20 Dep.-Ins.	32 + 32 Dep.-Ins.	17,2
H.K.	♂	57	57	Sthen.	Pleuropneumonie, periph. Durchblutungsstörungen	ohne	48 Dep.-Ins.	2,3
L.H.	♀	34	26	Asthen.	Grav. Mens III, hypogl. Schock	52 N-Lente	44 "	4,1
S.H.	♂	46	34	Sthen.	Appendectomy, postop. Entgl.	72 " " + 12 S-Lente	72 " "	3,7
M.A.	♀	65	50	Sthen.	Cholecystitis-Cholelithiasis	36 + 16 Dep.-Ins.	60 + 24 Dep.-Ins.	20,9
M.B.	♀	59	58	Asthen.	Hypoglykämischer Schock	60 N-Lente	44 Dep.-Ins.	14,0
E.D.	♂	35	16	Asthen.	Bronchopneumonie	48 Dep.-Ins.	48 "	0
A.R.	♂	64	64	Sthen.	Progr. floride chron. Hepatitis, ohne chron. Nephritis m. nephrot. Min. (verließ Klinik a. e. V.)	42 "	42 "	156,9
H.M.	♂	50	33	Asthen.	Coma diab. Diab. Nephropathie	40 Dep.-Ins.	36 "	4,8
H.R.	♀	63	53	Sthen.	Diab. Gangrän li. Fuß, Amp.	ohne	20 "	3,4

E.S.	♀	69	69	Asthen.	Bronchopneumonie	ohne	60 Dep-Ins.	3,9
H.K.	♂	22	10	Asthen.	Z. Neueinst. n. Phimose-Op.	60 Dep-Ins.	80 " "	11,9
M.F.	♀	62	52	Sthen.	Hypertonie, Nephroangiosklerose	48 + 20 Dep.-Ins.	60 + 32 Dep.-Ins.	51,3
C.P.	♀	71	71	Sthen.	Herzinsuff., hohe BSG 40/70 ?	ohne	36 Dep-Ins.	9,6
M.K.	♀	57	54	Sthen.	Dek. Herzinsuff., gen. Sklerose	ohne	32 + 32D-Ins.	0
E.E.	♀	36	28	Asthen.	Hypoglyk. Schock-Unterernährung	40 N-Lente	40 Dep-Ins.	43,5
J.F.	♀	72	47	Sthen.	Dek. Hochdruckherz, Hepatose	20 Dep-Ins.	20 " "	1,0
J.G.	♂	64	64	Sthen.	Roter Hochdruck, Leberzellsch.	ohne	28 " "	13,6
A.H.	♀	34	6	Asthen.	Cavernöse Lungentbc.	28 + 8 N-Lente	32 + 16 Dep.-Ins.	18,0
H.J.	♂	28	26	Asthen.	Z. Neueinstellung	40 + 16 Dep.-Ins.	60 Dep-Ins.	11,0
C.V.	♀	85	81	Sthen.	Hypertonie, Ulcus cruris li.	ohne	20 " "	0
A.Z.	♀	77	42	Sthen.	Panmyelopathie b. rez. Blutungen aus Oesophagusdivertikeln	32 Dep-Ins.	28 " "	9,1
P.B.	♂	58	55	Sthen.	Dek. Lebercirrhose m. Ascites	28 " "	36 " "	9,2
J.L.	♂	42	34	Asthen.	Lebercirrhose	32 " "	44 " "	9,0
A.S.	♂	31	29	Asthen.	z. Korrektur d. Einstellung	24 + 16 Dep.-Ins.	32 + 16 Dep.-Ins.	11,0
P.V.	♂	63	62	Sthen.	Schw. Lebercirrhose	20 Dep-Ins.	20 Dep-Ins.	2,5
C.E.	♂	65	50	Sthen.	Apoplexie, Ex.	ohne	12 " "	0,2

E.S.	♀	76	54	Asthen.	Cerebralsklerose	32 Dep-Ins.	28 Dep-Ins.	9,0
C.M.	♀	68	68	Sthen.	Diab. Gangrän li. Fuß, Praecoma d. ohne	16 "	"	9,3
M.G.	♀	27	20	Asthen.	Friedreich'sche Ataxie, Sehstörungen	40 "	"	5,1
					40 Dep-Ins.			
J.F.	♂	70	68	Sthen.	Lungentbc.	ohne	16 "	6,6
T.D.	♀	76	76	Sthen.	Diab. Gangrän re. Fuß, Herzinsuff. ohne	36 "	"	28,6
A.E.	♀	79	77	Sthen.	Hypertonie	8 Dep-Ins.	20 "	2,6
M.B.	♀	60	60	Sthen.	Cystopyelonephritis	ohne	40 "	6,6
J.B.	♂	83	76	Asthen.	Cerebraler Insult	24 Dep-Ins.	20 "	2,3
E.P.	♀	76	76	Asthen.	Diab. Gangrän li. Fuß, Hypertonie	ohne	28 "	11,6
K.P.	♀	55	50	Sthen.	Thrombophlebitis, Hochdruckherz	16 Dep-Ins.	48 "	7,8
A.K.	♀	25	10	Asthen.	Lungentbc.	72 "	" 72 "	8,6
J.K.	♂	49	43	Sthen.	Cervicalsyndrom	24 "	" 32 "	13,1
E.K.	♀	19	19	Sthen.	Mongoloide Idiotie	ohne	24 "	16,8
E.D.	♀	18	13	Sthen.	Schw. gripp. Infekt mit konfluierender Bronchopneumonie	40 Dep-Ins.	40 "	8,7
F.B.	♂	66	59	Sthen.	Fix. roter Hochdruck, allg. Gefäßsklerose, hypogl. Schock	52 "	" 40 "	9,8
M.B.	♀	62	38	Sthen.	Cystopyelonephritis, hypogl. Schock	56 "	" 52 "	7,6
G.P.	♂	31	16	Asthen.	Gripp. Infekt	40 "	" 48 "	5,9

A.R.	♀	61	51	Asthen.	Praecoma diab., Diätfehler, Hyperthyreose	28 + 12 Dep.-Ins.	28 + 8 Dep.-Ins.	2,1
H.E.	♂	27	23	Asthen.	Hypoglykämischer Schock (Verließ Klinik vor op. Einst.)	42 Dep.-Ins.	60 Dep.-Ins.	3,4
U.H.	♀	36	33	Sthen.	Turner-Syndrom	16 " "	16 " "	0
R.S.	♂	62	52	Sthen.	Fettleber, Hypertonie	40 " "	40 " "	9,6
N.T.	♂	37	35	Asthen.	Chron. kalzifizierende Pankrea- titis, unvollst. Duodenalstenose	24 " "	24 + 8 Dep.-Ins.	13,2
G.D.	♂	72	70	Asthen.	Pigmentcirrhose	ohne	8 Dep.-Ins.	3,9
S.M.	♀	73	73	Sthen.	Diab. Gangrän li. Bein, Amp.	ohne	16 " "	9,4
W.L.	♂	48	47	Asthen.	Hochgr. chron. Hepatitis	1,5 D 860	60 " "	7,6
M.L.	♀	66	65	Sthen.	Adeno-Ca. vom Pankreas ausg.	1,0 " "	40 " "	64,5
A.H.	♀	68	68	Sthen.	Alter Vorder- u. Hinterwand- infarkt, Ex.	ohne	20 " "	6,1
E.H.	♀	77	77	Sthen.	Cerebraler Insult	ohne	32 " "	3,1
K.D.	♀	33	8	Asthen.	Schwangerschaftsunterbrechung Mens III wg. schw. jgd. Diab.	24 Dep.-Ins.	28 " "	10,8
M.D.	♀	21	19	Asthen.	Grav. Mens IV, hypoglyk. Schock	60 " "	36 " "	14,5
K.D.	♂	65	46	Sthen.	Haemochromatose, k. Diätführung	48 Horm-Dep.	24 + 12 Dep.-Ins.	25,7
L.B.	♀	79	79	Sthen.	Dek. Hochdruckherz	ohne	24 Dep.-Ins.	7,1
E.W.	♀	61	61	Sthen.	Hypertonie, Cerebralsklerose	ohne	48 " "	15,7

J.W.	♀	69	58	Sthen.	Art. Durchblutungsstörungen	40 Dep-Ins.	40 Dep-Ins.	2,1
K.W.	♀	49	34	Sthen.	Diab. Gangrän bd. Fersen (Paratyphus C-Dauerausscheider)	40 + 48 Dep.-Ins. + 1,5 D 860	48 "	42,2
E.S.	♀	66	55	Sthen.	Dek. Herzinsuffizienz	48 Dep-Ins.	48 "	16,4
U.O.	♀	17	16	Asthen.	Sinusitis	40 "	40 "	25,1
N.O.	♂	61	61	Sthen.	Z. Neueinstellung	ohne	28 "	5,9
S.M.	♀	61	59	Sthen.	" "	ohne	48 "	31,4
K.M.	♀	46	46	Sthen.	Cystopyelitis, Zust.n. Nephrektomie, Akromegalie	ohne	24 "	"
G.K.	♂	55	34	Sthen.	Kimmelstiel-Wilson, hypoglykämischer Schock	20 + 18 Dep.-Ins.	40 "	7,3
F.K.	♂	48	48	Sthen.	Fettleber, Hypertonie	ohne	72 "	1,6
O.H.	♂	68	66	Asthen.	Hypoglykämischer Schock	44 + 20 Dep.-Ins.	36 "	11,1
E.G.	♀	80	75	Sthen.	Cystopyelitis, Hochdruckherz	24 Dep-Ins.	12 "	10,1
E.E.	♀	62	30	Asthen.	Hypogl. Zustände, Struma	60 "	48 "	26,6
H.D.	♂	82	71	Asthen.	Innenohrschwerhörigkeit, keine Diätführung	40 "	40 "	18,5
K.B.	♀	54	54	Sthen.	Zust. n. Cholecystektomie	ohne	16 "	12,7
H.B.	♂	21	16	Asthen.	Akute Glomerulonephritis	ohne	56 + 52 Dep.-Ins.	11,0

Tabellarische Übersicht der mit Novo - Lente - Insulin eingestellten Diabetiker

Name	♂ od. ♀	Al-ter	Man.-ter Alter Typ	Konst.- (+ bes. Bemerkungen)	Warum Klinikaufnahme (+ bes. Bemerkungen)	Pröp.+Dos. b.Aufnahme	Pröp.+Dos. b.Entlass.	M-Wert
H.K.	♂	22	14	Asthen.	Keine Diätführung, Neigung zu hypoglykämischen Schocks	92 N-Lente	48 + 32 Novo-Lente	11,6
B.S.	♀	56	49	Sthen.	Lab. Hochdruck, k. Diätführung	44 Komb.-I.	36 N-Lente	17,4
M.S.	♀	63	54	Asthen.	Ikterus (diab. Fettleber?)	40 N-Lente	20 N-Lente	9,8
W.Z.	♂	31	24	Sthen.	Interkurrente superf. Phlebitis	46 Dep-Ins.	52 N-Lente	9,0
E.Z.	♀	55	36	Asthen.	Cavernöse fakult. off. Lungentbc. ohne	52 N-Lente	52 N-Lente	40,0
L.W.	♂	25	24	Asthen.	Debilität, kein Ins. gespritzt	60 Dep-Ins.	60 N-Lente	14,8
G.K.	♂	69	42	Sthen.	Niereninsuff.	60 " "	68 " "	16,7
H.B.	♂	23	11	Asthen.	Lungentbc.	24 + 32 Dep-Ins.	60 + 20 Novo-Lente	0
O.W.	♂	62	52	Sthen.	Apoplexie, keine Diätführung	60 N-Lente	40 N-Lente	7,4
A.T.	♂	45	40	Asthen.	Hepatitis epid.	28 " "	28 " "	12,0
R.H.	♀	24	20	Asthen.	Nasenfurunkel	32 Dep-Ins.	36 " "	5,9
G.B.	♂	43	20	Asthen.	Neuritis stotoacustici, Periarthritis humeroscap.	40 " "	52 " "	5,8
H.A.	♂	20	13	Asthen.	Art.Durchblutungsst. bd. Beine, Polyneuritis diab.	60 " "	48 " "	6,3
E.B.	♀	64	44	Sthen.	Cholecystitis, Hypertonie	20 " "	24 " "	1,0
A.D.	♀	57	57	Sthen.	Cystopyelitis	ohne	8 " "	3,6
H.S.	♀	55	50	Sthen.	Roter Hochdruck, Arthr. def.	20 Dep-Ins.	32 " "	11,2

K.B.	♀	78	60	Sthen.	Roter Hochdruck, renale Ins.	28 N-Lente	28 N-Lente	13,1
A.B.	♀	68	58	Sthen.	Cerebralskl. Demenz, Hypertonie	12 Dep-Ins.	32 " "	12,2
F.A.	♂	71	49	Sthen.	Zur Prostatectomie	28 " "	52 " "	0
M.H.	♀	52	47	Sthen.	Ascaridiasis	20 N-Lente	10 N-Lente	0
K.I.	♀	30	27	Asthen.	Häufig hypoglyk. Schocks	32 " "	8 " "	0
M.R.	♀	56	47	Sthen.	22 kg Gewichtsabnahme? Verließ Klinik a. e. V.	44 Dep-Ins.	52 + 16 Novo-Lente	38,0
M.T.	♀	68	58	Sthen.	Hypertonie, Cerebralsklerose, keine Diätführung	48 " "	60 + 20 Novo-Lente	65,1
B.B.	♂	74	43	Sthen.	Alkoholabusus, keine Diätf.	1,5 BZ	55 60 N-Lente	8,0
S.W.	♀	72	63	Sthen.	Cystopyelonephritis	1,5 BZ	55 68 " "	11,2
K.F.	♀	66	65	Asthen.	Lymphdrüsentbc., Praecoma diab.	1,0 D	860 44 " "	7,6
F.K.	♂	75	50	Sthen.	Lebercirrhose, Prostatahypert.	48 Dep-Ins.	64 " "	0
J.D.	♀	58	58	Sthen.	Praecoma diab.	ohne	20 " "	1,2
P.H.	♂	48	41	Asthen.	Seit 4 Wo. kein Insulin mehr gespritzt aus finanz. Gründen	48 N-Lente 1,0 D 860	48 " "	8,7
P.I.	♂	42	42	Sthen.	Hypoglykäm. Schock, Lues	16 N-Lente	16 " "	11,6
A.N.	♂	65	55	Sthen.	Z. Kontrolle	32 Dep-Ins.	36 " "	8,8
K.M.	♀	72	62	Sthen.	Pneumonie	60 N-Lente	60 " "	6,3
E.G.	♀	71	64	Sthen.	Dek. Hochdruckherz	12 Dep-Ins.	12 " "	2,1
V.F.	♀	63	49	Sthen.	Gangrän d. re. Großzehe	48 N-Lente	28 " "	2,1

A.H.	♀	56	56	Sthen.	Femoralvenenthrombose li.	ohne	28 N-Lente	3,2
E.N.	♀	73	68	Sthen.	Herzinfarkt, hypost. Pneumonie, Ex.	0,5 BZ 55	24 " "	12,0
W.G.	♀	80	80	Sthen.	Cholecystitis, Cholelithiasis, dek. Hochdruckherz, Fettleber	ohne	64 " "	2,5
E.B.	♀	58	45	Sthen.	Dek. Hochdruckherz, Cholelithiasis.	76 N-Lente	76 " "	7,1
K.B.	♂	66	61	Sthen.	Fettleber, Hyperthyreose, GU + 70 %, Hypertonie	1,0 D 860	60 " "	19,6
A.O.	♀	22	12	Asthen.	Subakute Iritis	40 + 20 Dep.-Ins.	64 " "	21,3
E.Z.	♂	77	64	Sthen.	Alkoholabusus, Coma diab.	40 Dep-Ins.	60 + 20 N-Lente + 1,5 D 860	27,1
S.S.	♀	53	48	Sthen.	Hypoglykämischer Schock	40 + 8 Dep.-Ins.	32 N-Lente	3,2

Tabellarische Übersicht der mit Komb-Insulin eingestellten Diabetiker

Name	♂ od. ♀	Al-ter	Man.-ter Alter Typ	Konst.-Warum Klinikaufnahme (+ bes. Bemerkungen)	Präp.+Dos. b. Aufnahme	Präp.+Dos. b. Entlass.	M-Wert
E.W.	♀	48	41 Sthen.	Cystitis, Apoplexie, Hypertonie	40 Komb-I.	48 Komb-I.	16,0
P.W.	♂	40	38 Asthen.	Hepatitis epidemica	28 "	" 32 "	83,7
K.M.	♀	67	64 Asthen.	Dek. Herzinsuff., Hypertonie	32 Dep-Ins.	36 "	2,3
O.W.	♀	43	40 Sthen.	Leukopenie 1500. Novo-Lente-Ins.-Überempfindlichkeit, hypogl. Sch.	36 N-Lente	40 "	1,2
K.D.	♀	36	23 Asthen.	Lungentbc.	28 + 8 Dep.-Ins.	40 "	77,8
E.W.	♀	49	45 Sthen.	Cystopyelitis, roter Hochdruck	40 Dep-Ins.	56 "	8,1
M.K.	♀	35	35 Sthen.	Hyperthyreose, GU + 32 %	ohne	48 "	20,1
A.S.	♂	56	47 Asthen.	Bronchopneumonie, Praecoma diab.	40 Dep-Ins. + 12 Komb-I.	23 + 8 Komb-Ins.	4,0
G.S.	♂	52	48 Asthen.	Gastritis, hypoglyk. Schock	28 Dep-Ins.	32 + 12 Komb-I.	59,0
G.Z.	♀	24	23 Asthen.	Progr. Laennec'sche Lebercirr. Polyneuritis (alkohol. + diab.)	12 Komb-I.	20 Komb-I.	12,1
M.G.	♀	70	41 Sthen.	Plattenepithel-Ca. -z.Op.+Rö.	48 Dep-Ins.	24 "	8,8
H.B.	♀	76	69 Sthen.	Hypertonie, Cataract-Op.	40 "	" 56 "	33,2
E.M.	♂	46	30 Asthen.	Neph. Hochdruck, Esbach 5 %	40 + 12 Komb-Ins.	32 + 8 Komb-Ins.	11,1

Tabellarische Übersicht der mit zwei verschiedenen Verzögerungsinsulinen eingestellten Diabetiker

Name	♂ od. ♀	Al- ter	Man.- Alter	Konst.- Typ	Warum Klinikaufnahme (+ bes. Bemerkungen)	Präp.+Dos. b. Aufnahme	Präp.+Dos. b. Entlass.	M-Wert
R.M.	♀	27	22	Asthen.	Praecoma diab., keine Diät- führung	48 + 12 Dep.-Ins.	36 Komb.-I. +12 Dep.-Ins.	5,2
G.K.	♂	31	21	Asthen.	Z. besseren Einstellung	84 N-Lente	68 Komb.-I. +32 Dep.-Ins.	8,7
J.G.	♀	52	44	Sthen.	Niemals guteEinst. möglich	28 N-Lente +1,0 BZ 55	60 Komb.-I. +36 Dep.-Ins.	75,0
B.L.	♀	53	44	Sthen.	Diab. Gangrän li. Großzehe,	40 Dep.-Ins.	56 Komb.-I. +20 Dep.-Ins.	12,8
J.B.	♀	22	2	Sthen.	Keine Diätführung	48 N-Lente	44 Komb.-I. +12 Dep.-Ins.	19,8
K.W.	♂	49	40	Asthen.	Prim. chron. Polyarthrit. is, offene Lungentbc. re. Oberl.	60 Dep.-Ins.	68 N-Lente + 8 Alt-Ins.	36,4
R.B.	♂	38	35	Asthen.	Häufig hypoglyk. Erscheinungen w.d. Einst. cerebraler Insult	36 + 12 Dep.-Ins.	24 Dep.-Ins. +20 Alt-Ins.	140,0
F.K.	♂	58	56	Sthen.	Gripp. Infekt, Laennec'sche Lebercirrhose, Ex.	ohne	20 Dep.-Ins. +40-20-20Alt	128,1
M.B.	♀	25	1	Asthen.	Hypoglykämische Erscheinungen	52 Dep.-Ins.	28 Dep.-Ins. +16 Komb.-I.	1,0

Tabellarische Übersicht der mit D 860 eingestellten Diabetiker

Name	ö od. ♀	Al- ter	Man.- Alter Typ	Konst.- (+ bes. Bemerkungen)	Warum Klinikaufnahme	Präp.+Dos. b.Aufnahme	Präp.+Dos. b.Entlass.	M-Wert
T.M.	♂	65	61	Sthen.	Arteriosklerose, Asthma bronch.	ohne	1,5 D 860	14,6
E.K.	♀	57	55	Sthen.	Cystopyelonephritis	ohne	0,5 D 860	2,0
M.K.	♀	66	64	Sthen.	Collum-Ca. (z. Op. in Frauenkl. verlegt)	ohne	1,0 D 860	4,8
F.K.	♂	59	57	Sthen.	Achylia gastrica	ohne	1,0 D 860	10,3
M.K.	♀	62	58	Sthen.	Akutes Lungenödem	ohne	1,0 D 860	7,8
G.K.	♂	53	45	Sthen.	Glykosurie b. 76g/die	ohne	2,0 D 860	1,2
T.J.	♀	67	66	Sthen.	Cystopyelitis, dek. Hochdruck-herz, Lebercirrhose	ohne	1,0 D 860	9,3
A.H.	♂	61	61	Sthen.	Hypertonie	ohne	0,5 D 860	7,4
B.H.	♀	50	49	Sthen.	Pneumonie	ohne	1,0 D 860	2,5
G.F.	♀	70	68	Sthen.	Hepatitis epidemica	1,0 D 860	1,0 D 860	2,5
B.F.	♂	76	46	Sthen.	Hypertonie, art. Durchblutungsstörungen	24 Dep-Ins.	2,0 D 860	17,6
W.F.	♀	63	63	Sthen.	Mikrohämaturie unklarer Genese, z. Einstellung	1,0 D 860	0,5 D 860	1,4
E.D.	♀	65	65	Sthen.	Hypertonie; starker Juckreiz, verließ Klinik a. e. V.	ohne	2,5 D 860	14,0
H.D.	♀	62	59	Sthen.	Cerebralsklerose, k. Diät	1,0 D 860	1,5 D 860	14,3

M.B.	♀	45	45	Sthen.	Paranephritischer Abszeß	ohne	1,0 D 860	7,5
J.B.	♂	70	70	Sthen.	Nasenphlegmone	ohne	1,5 D 860	3,6
K.B.	♀	66	65	Sthen.	Keine Diätführung	1,0 D 860	2,5 D 860	5,6
M.B.	♀	63	60	Sthen.	Thrombophlebitis	12 Dep-Ins.	1,5 D 860	7,8
E.K.	♂	60	52	Sthen.	Cystopyelitis, M. Bechterew	ohne	1,0 D 860	15,3
G.S.	♂	65	62	Sthen.	Art. Durchblutungsstör.	1,0 D 860	1,5 D 860	6,1
A.B.	♂	58	57	Sthen.	Chron. Hepatitis	ohne	0,5 D 860	0,8
J.B.	♂	63	60	Sthen.	Endangitis obl., Claudicatio intermittens	0,5 D 860	0,5 D 860	2,9
R.T.	♀	57	53	Sthen.	Zustand n. Op. Rectum-Ca., keine Diätführung	1,5 D 860	1,5 D 860	1,8
H.W.	♂	56	39	Asthen.	Hypertonie	24 Dep-Ins.	2,0 D 860	7,9
K.W.	♀	63	61	Asthen.	Zust. nach Cholelithusstein-entfernung	D 860	0,5 D 860	1,6
M.W.	♀	46	43	Sthen.	Z. Stoffwechselkontr.	0,5 D 860	0,5 D 860	3,7
K.S.	♀	82	81	Sthen.	Art. Durchblutungsst.	ohne	0,5 D 860	0,4
A.S.	♀	74	65	Sthen.	Cystopyelitis, Hypertonie	1,5 D 860	1,0 D 860	4,2
M.N.	♀	63	58	Sthen.	Art. Embolie re. Arm, Amputation	0,5 D 860	1,5 D 860	5,6
A.M.	♀	47	41	Sthen.	Prim. chron. Polyarthrititis, Hypertonie	1,5 D 860	1,0 D 860	4,7
T.K.	♀	74	70	Asthen.	Præcoma diab., Unterlid-Ca.	12 Dep-Ins.	1,5 D 860	14,5
E.K.	♀	65	60	Sthen.	Zust. n. Cholecystectomy	1,5 D 860	1,5 D 860	1,9
G.W.	♂	49	48	Sthen.	Hepatitis	ohne	1,0 D 860	1,3
K.G.	♀	61	59	Sthen.	Herpes zoster	1,0 D 860	1,0 D 860	1,6
M.G.	♀	65	58	Sthen.	Encephalomalacie, Herzinsuff.	12 Dep-Ins.	1,0 D 860	4,0

E.F.	♀	60	56	Sthen.	Cystopyelonephritis m. beg. Niereninsuff.	1,0 D 860	1,0 D 860	2,9
H.S.	♂	48	46	Sthen.	Fettleber	0,5 BZ 55	1,0 D 860	9,0
E.S.	♀	58	51	Sthen.	Ulcus cruris	1,5 D 860	1,0 D 860	1,9
A.L.	♀	58	56	Sthen.	Chron. Pyelonephritis	0,5 D 860	1,0 D 860	0
E.S.	♀	69	60	Sthen.	Bronchopneumonie, Leber- cirrhose	1,0 D 860	1,0 D 860	20,5
E.S.	♂	53	49	Sthen.	Chron. Hepatitis, Bronchial- Ca.	1,0 D 860	1,0 D 860	7,2
M.S.	♀	70	70	Sthen.	Allg. Arteriosklerose, Hyper- tonie	ohne	1,5 D 860	26,2
E.M.	♀	63	62	Sthen.	Lebercirrhose-Hypertonie	0,5 D 860	0,5 D 860	9,8
F.M.	♂	61	61	Sthen.	Fettleber, M. Bang	ohne	0,5 D 860	2,3
A.L.	♀	60	53	Sthen.	Allg. Gefäßsklerose	1,0 D 860	1,0 D 860	0
K.L.	♂	71	71	Sthen.	Diab. Gangrän bd. Füße	1,5 D 860	1,0 D 860	8,9
M.G.	♀	72	68	Sthen.	Peribronchitis b. Bronchiekta- sen, Coronarinsuff.	0,5 BZ 55	0,5 D 860	6,6
E.D.	♂	61	53	Asthen.	Zust. n. Struma-Op.	20 Dep-Ins.	1,0 D 860	0,8
M.B.	♀	53	43	Sthen.	Thrombose li. Bein	1,0 D 860	1,0 D 860	1,5
F.B.	♂	61	54	Sthen.	Nierensteinkolik	ohne	1,0 D 860	4,5
E.Z.	♀	72	65	Sthen.	Dek. Hochdruckherz	24 Dep-Ins.	1,0 D 860	1,5
J.R.	♂	60	20	Asthen.	Erst seit d. 42. Lebensjahr insulinbed., z. Neueinst.	40 N-Lente	1,0 D 860	2,9

C.J. ♂ 63	62	Sthen.	Megaloblasten-Anaemie, Herz- insuff.	1,0 D 860	1,0 D 860	4,3
P.S. ♂	58	Sthen.	Fettleber	ohne	1,5 D 860	0
E.H. ♀	64	Sthen.	Fettleber	32 Dep-Ins.	1,5 D 860	1,9
E.I. ♀	55	Sthen.	Hypertonie	ohne	0,5 D 860	0,5
E.M. ♀	53	Sthen.	Bronchopneumonie, Chole- cystitis, Cholelithiasis	ohne	1,5 D 860	4,3
F.P. ♂	56	Sthen.	Roter Hochdruck	ohne	1,5 D 860	8,3
J.P. ♂	80	Sthen.	Bronchopneumonie	ohne	1,5 D 860	13,2
K.R. ♀	67	Sthen.	Bronchopneumonie, Apoplexie, Ex.ohne	1,0 D 860	1,0 D 860	10,0
A.S. ♀	68	Sthen.	Prim. chron. Polyarthritits	1,0 D 860	1,5 D 860	1,4
F.B. ♀	66	Sthen.	Pleuropneumonie, paroxysmale Tachycardie	ohne	1,0 D 860	8,7
A.G. ♀	59	Asthen.	Z. Einstellung	1,5 D 860	1,5 D 860	0,3
E.H. ♀	63	Sthen.	Cholecystitis - Cholelithiasis	D 860	0,5 D 860	5,4
K.J. ♂	51	Asthen.	Lebercirrhose	ohne	2,0 D 860	21,0
C.J. ♀	45	Sthen.	Akute gen. Endangitis a. d. B. einer Allergie	ohne	1,5 D 860	5,4
K.K. ♂	65	Sthen.	Roter Hochdruck b. allg. Gefäß- sklerose	28 Dep-Ins.	1,5 D 860	13,8
K.B. ♀	72	Sthen.	Lebercirrhose mit Ascites, Ex.	48 Dep-Ins.	1,0 D 860	4,7

M.V.	♀	53	53	Sthen.	Cervix-Neoplasma	ohne	1,0 D 860	0
M.W.	♀	64	54	Sthen.	Z. Neueinstellung	0,5 D 860	1,0 D 860	3,1
F.T.	♀	25	25	Asthen.	Gripp. Infekt	ohne	1,0 D 860	1,6
W.K.	♂	54	50	Sthen.	Hypogl. Schock	0,5 P 607	1,5 D 860	7,3
G.F.	♂	63	63	Sthen.	Pleuropneumonie	ohne	2,0 D 860	0
M.F.	♀	59	55	Sthen.	Z. Kontrolle	1,0 D 860	1,5 D 860	3,2
W.D.	♂	59	56	Sthen.	Herzinfarkt, Ex. 3 Jhr. m. D 860 gut eingest.	1,5 D 860		
A.M.	♀	43	42	Sthen.	Fettleber	1,0 D 860	1,0 D 860	7,7
H.S.	♂	54	51	Sthen.	Lebercirrhose mit sek. Siderophilie	D 860	1,5 D 860	2,9
E.R.	♀	87	75	Sthen.	Bronchopneumonie	28 Dep-Ins.	1,0 D 860	15,2
K.K.	♂	72	72	Sthen.	Cystopyelitis bei Prostata- hypertrophie	ohne	1,0 D 860	17,6
A.W.	♂	58	55	Sthen.	Arthrosis bd. Kniegel.	1,0 D 860	1,0 D 860	6,5
E.K.	♀	56	52	Asthen.	Struma	1,5 D 860	1,5 D 860	4,9
W.T.	♂	59	59	Sthen.	Neuritis N. optici D. manifest geworden n. lg. Prednisontherapie	ohne	1,5 D 860	4,0
K.K.	♂	76	71	Sthen.	Dek. Hochdruckherz	1,0 D 860	1,0 D 860	0
G.R.	♂	65	65	Sthen.	Fettleber-Cerebralskl.	ohne	1,0 D 860	0
M.S.	♀	70	68	Sthen.	Dek. Hochdruckherz, akutes Lungenödem	1,0 D 860	1,0 D 860	3,1

H.T.	♂	67	67	Sthen.	Diab. Gangrän li. Bein, Amputation	ohne	1,0 D 860	8,9
K.W.	♂	57	57	Asthen.	Fettleber, Zustand nach Hinterwandinfarkt	ohne	1,0 D 860	6,4
J.Sch.	♂	67	67	Sthen.	Chron. Cholecystitis, Fettleber	ohne	1,5 D 860	5,3
A.R.	♀	57	52	Sthen.	Leukopenie - 3000, BZ 55- Wirkung?	1,0 BZ 55	1,0 D 860	6,7
E.M.	♂	66	63	Asthen.	Anacidität	ohne	1,0 D 860	4,2
E.M.	♂	64	64	Sthen.	Spinale progressive Muskel- dystrophie, Ex.	ohne	1,0 D 860	5,8
H.H.	♂	63	60	Sthen.	Lebercirrhose	1,0 D 860	1,0 D 860	4,3
A.E.	♀	60	54	Sthen.	lab. Hypertonus, histaminrefr. Achylie	32 Dep-Ins.	1,0 D 860	6,4
K.E.	♂	52	52	Asthen.	Hochgr. Fettleber	ohne	3,0 D 860	20,0
E.D.	♂	63	62	Sthen.	Lebercirrhose	0,5 D 860	0,5 D 860	3,4
G.D.	♂	75	75	Sthen.	Verschlußikterus	ohne	2,0 D 860	1,3
A.B.	♂	57	57	Sthen.	Ess. Hypertonie	ohne	1,5 D 860	6,2
H-K.B.	♂	60	60	Sthen.	Hinterwandinfarkt, Ex.	ohne	1,0 D 860	2,6
H.A.	♀	51	50	Sthen.	M. Boeck, Cyst. Lymphangio- matose d. Skelettsystems	1,0 D 860 + 2 Dr.Silubin	1,0 D 860	17,9
E.W.	♀	75	70	Sthen.	Apoplexie, Lungenemphysem	32 Dep-Ins.	1,5 D 860	24,1
H.T.	♂	41	40	Sthen.	Fettleber, chron. Hepatitis	ohne	0,5 D 860	6,9

A.Sch. ♂	48	42	Sthen.	Chron. Hepatitis, Fettleber	1,0 EZ 55	1,5 D 860	0
E.Sch. ♀	56	56	Sthen.	Pectanginöse Beschwerden	1,0 D 860	1,0 D 860	17,4
J.Sch. ♀	68	64	Sthen.	Apoplexie, Cerebralsklerose	2,0 D 860	1,5 D 860	3,0
A.Sch. ♀	73	73	Sthen.	Hypertonie, Linksschenkelbl.	ohne	1,0 D 860	13,0
J.S. ♀	65	64	Sthen.	Hypertonie	1,0 D 860	1,0 D 860	2,3
E.O. ♀	79	79	Sthen.	Otitis media	ohne	1,5 D 860	5,9
F.N. ♂	53	53	Sthen.	Fettleber	ohne	1,5 D 860	2,9
H.K. ♂	46	46	Sthen.	Chron. Tonsillitis	ohne	1,0 D 860	7,7
F.J. ♀	60	56	Sthen.	Histaminrefr. Achylie	0,5 D 860	1,0 D 860	5,6
E.J. ♀	60	60	Sthen.	Apoplexie, Cholelithiasis	ohne	1,0 D 860	1,4
L.H. ♂	66	66	Sthen.	Dek. Lebercirrhose, Ex.	ohne	1,0 D 860	7,0
E.G. ♂	56	55	Sthen.	Interkostalneuralgie	0,5 D 860	2,0 D 860	1,2
K.G. ♀	76	76	Asthen.	Blutungsanaemie, Coma diab.	ohne	1,0 D 860	14,0
K.G. ♂	60	59	Sthen.	Hypertonie	ohne	1,5 D 860	4,4
K.G. ♀	70	67	Sthen.	Cholecystitis, Cholelithiasis	0,5 D 860	0,5 D 860	14,1
K.D. ♂	48	48	Sthen.	Fettleber	ohne	0,5 D 860	0
Ch.B. ♂	69	69	Sthen.	Hepatoze, paroxysm. Tachyc.	ohne	0,5 D 860	0
A.B. ♀	67	67	Sthen.	Gyn. Op.	ohne	1,5 D 860	1,9
A.B. ♂	55	55	Sthen.	Z. Neueinstellung	ohne	1,5 D 860	0,7
A.B. ♂	60	58	Sthen.	Fettleber, chron. Hepatitis	ohne	1,0 D 860	0

Tabellarische Übersicht der mit BZ 55 eingestellten Diabetiker

Name	ö od. ♀	Al-ter	Man.-Alter Typ	Konst.- (+ bes. Bemerkungen)	Warum Klinikaufnahme	Präp.+Dos. b.Aufnahme	Präp.+Dos. b.Entlass.	M-Wert
A.H.	♀	62	62	Sthen.	Hypertonus	ohne	0,5 BZ 55	0,6
M.M.	♀	71	62	Sthen.	Z. Umstellung	28 Dep-Ins.	1,0 BZ 55	4,0
G.K.	♂	57	56	Asthen.	Z. Kontrolle	1,0 BZ 55	1,0 BZ 55	1,1
K.K.	♀	56	53	Sthen.	Chron. Pyelonephritis	20 Dep-Ins.	1,0 BZ 55	11,5
J.G.	♀	54	52	Sthen.	Diab. Neuritis i. Ber.d.Halsmusk.12"	"	0,5 BZ 55	6,5
A.G.	♀	65	63	Sthen.	Dek. Hypertonus, Thrombophlebitis re. Untersch., Lebercirrh.	1,0 BZ 55	1,0 BZ 55	7,0
M.d.F.	♀	41	36	Asthen.	Diff. Peritonitis, Durchwandrungspleuritis	24 Dep-Ins.	1,0 BZ 55	3,4
R.W.	♀	72	58	Sthen.	Myodeg. cordis, Apoplexie	32 "	2,0 BZ 55	17,0
M.B.	♀	73	67	Sthen.	Art. Durchblutungsst. re. Bein	28 N-Lente	1,5 BZ 55	16,5
T.K.	♂	58	55	Sthen.	Bronchiektasenblutung	1,0 BZ 55	1,0 BZ 55	2,9
H.B.	♀	69	69	Sthen.	Cholecystitis, Cholelithiasis, Herpes zoster	ohne	0,5 BZ 55	1,6
H.H.	♂	66	66	Sthen.	Allg. Arteriosklerose	ohne	0,5 BZ 55	10,6
J.D.	♂	80	75	Sthen.	Cerebralsklerose	ohne	1,0 BZ 55	2,9
D.B.	♀	78	64	Sthen.	Roter Hochdruck	24 Komb-I.	1,0 BZ 55	3,0
E.E.	♀	68	63	Asthen.	Keine Diätführung	1,5 BZ 55	1,5 BZ 55	4,9
G.K-Z.	♀	60	52	Sthen.	Z. Neueinstellung	2,0 D 860	1,0 BZ 55	6,6

E.S.	♀	57	52	Asthen.	Zust. n. Cholecystectomy	40 Dep-Ins. 1,0 BZ	55	11,0
G.F.	♂	71	67	Sthen.	Altersstar	0,5 D 860	1,0 BZ	55
G.H.	♀	76	75	Asthen.	Z. Glaukom-Op.	32 Dep-Ins.	1,5 BZ	55
L.H.	♀	70	69	Sthen.	Apoplexie - Pneumonie	0,5 D 860	0,5 BZ	55
E.D.	♀	45	31	Asthen.	Pfortaderthrombose, Lungen- ödem, Coma diab., Ex.	2,0 BZ	55	üb500,0
K.S.	♀	60	59	Sthen.	Dek. Herzinsuffizienz	28 Dep-Ins.	1,0 BZ	55
								9,8

Name	♂ od. ♀	Al-ter	Man.-Alter	Konst.-Typ	Warum Klinikaufnahme (+ bes. Bemerkungen)	Wie lange Präp.+Dos. SuH b.Aufnahme b.Entlass.	2,0 D	860	12 Dep-Ins.	M-Wert
E.H.	♀	71	71	Sthen.	Herzins., Polyneuritis	3 Tage	2,0 D	860	12 Dep-Ins.	7,5
K.B.	♀	58	57	Sthen.	Herzins., Cerebralskl.	10 "	1,5 "	"	40 "	11,4
P.R.	♂	62	46	Asthen.	Keine Diätführung	12 "	4,5 "	"	16 "	5,6
R.S.	♀	63	48	Sthen.	Papillitis necrot., Hypertonie, Schenkelbl.	20 "	3,0 BZ	55	56+20 D-Ins.	17,2
A.K.	♀	49	49	Sthen.	Dek. Hochdruckherz	3 Wochen	2,5 D	860	36 Dep-Ins.	7,6
A.R.	♂	63	60	Sthen.	Apoplexie, Hochdrn-Herz	2 "	1,5 BZ	55	40 "	8,8
J.M.	♀	61	60	Sthen.	Diab. Gangrän re. Bein	2 "	2,5 D	860	52 "	1,1
E.Z.	♀	46	44	Sthen.	Ulcus ventr.	11 Tage	2,5 D	860	48 "	3,7
E.W.	♀	70	62	Sthen.	Dek. Hochdruckherz	18 "	2,5 D	860	28 "	4,2
W.F.	♂	59	37	Sthen.	Polyneuritis diab.	11 "	2,5 BZ	55	40 "	1,9
J.S.	♀	69	50	Sthen.	Hochdruckherz, L-Tbc.	8 "	2,5 D	860	32 "	6,4
M.H.	♀	78	78	Sthen.	Dek. Hochdruckherz	11 "	1,0 D	860	20 "	3,2
M.G.	♀	62	60	Sthen.	" " , Lebercirrh.	14 "	1,0 D	860	36 "	0,6
T.B.	♀	67	63	Sthen.	Bronchopneumonie, Ex.	10 "	2,0 D	860	20 "	6,5
M.M.	♀	37	28	Asthen.	Jgdl. Diabetes	14 "	2,0 D	860	16 "	5,8
K.B.	♂	20	4	Asthen.	" " Ver1.Kl.a.e.V.	2 "	3,0 BZ	55	48 "	25,0
O.O.	♂	40	37	Asthen.	Jgdl. Diabetiker	14 "	2,0 D	860	68 "	4,0

Tabellarische Übersicht der SuH-Sekundärversager, jetzt eingestellt auf ein Verzögerungs-
insulin

Name	ó od. q	Al- ter	Man.- Typ	Konst.- (+ bes. Bemerkungen)	Warum Klinikaufnahme	SuH	Wie lange Präp.+Dos. b.Aufnahme b.Entlass.	Präp.+Dos.	M-Wert
E.M.	♀	57	57	Sthen.	Zu hohe Glykosurie	3 Monate	2,5 D 860	32 Dep-Ins.	10,6
M.P.	♀	65	60	Sthen.	Cholecystitis, Chole- lithiasis, Hypertonie	3 "	1,0 D 860	24 "	4,0
M.S.	♀	50	45	Sthen.	Perityphl. Abszeß	4 Jahre	0,5 D 860	16 "	1,1
T.R.	♀	61	58	Sthen.	Apoplexie, Herzins.	2 "	1,0 BZ 55	36 "	19,3
M.D.	♀	68	65	Asthen.	Cav. Lungentbc.	3 "	1,5 D 860	60 "	9,0
M.H.	♀	50	49	Sthen.	Dek. Hochdruckherz, Bronchiektasen	1 "	0,5 D 860	12 "	5,1
F.K.	♀	64	62	Sthen.	Thrombose re. Bein	1 1/2 "	1,0 D 860	36 "	7,5
L.K.	♀	69	64	Sthen.	Lab. Hochdruck	2 Jahre	1,0 BZ 55	28 "	17,6
J.O.	♂	67	47	Sthen.	Diab. Gangrän	1 "	0,5 D 860	40 "	11,8
J.P.	♂	52	44	Asthen.	Keine Diätführung	1 "	1,0 D 860	32 "	17,2
E.W.	♀	63	53	Sthen.	Leukopenie-D 860?	4 "	0,5 D 860	28 "	16,1
A.W.	♀	76	66	Sthen.	Dek. Hochdruckherz	4 Monate	1,0 D 860	40 "	5,4
M.W.	♀	69	57	Sthen.	Keine Diätführung, Praecoma diab.	5 Jahre	1,0 BZ 55	32 "	4,5
N.S.	♂	59	57	Sthen.	Keine Diätführung	1 "	2,0 D 860	20 "	2,1
J.S.	♂	56	49	Sthen.	Leberparenchymsch.	3 "	1,5 D 860	20 "	30,2
A.M.	♀	69	59	Sthen.	Dek. Hochdruckherz	4 "	1,0 D 860	28 "	12,3

A.G.	♂	45	40	Sthen.	Keine Diätführung	2 Monate	1,5 D 860	36	Dep-Ins.	3,4
J.F.	♀	62	58	Sthen.	Keine Diätführung	3 Jahre	2,0 D 860	40	"	9,5
E.S.	♀	60	58	Sthen.	Dek. Hypertonus	2 "	1,0 D 860	44	"	9,1
F.S.	♀	74	67	Sthen.	Ulcus cruris, Erysipel	1 "	1,0 D 860	68	"	26,8
G.S.	♀	59	52	Sthen.	Dek. Lebercirrhose	2 "	1,5 D 860	20	"	4,8
A.E.	♀	59	53	Sthen.	Abducens+Facialis- parese; BZ 55-Schaden?	5 "	0,5 BZ 55	32	"	1,4
M.H.	♀	76	71	Sthen.	Neoplasma? BSGllo/127 Dek. Hochdruckherz	3 "	2,0 BZ 55	24	"	5,4
M.E.	♀	68	57	Sthen.	Pruritus vulvae	4 "	1,0 BZ 55	48	"	12,4
B.S.	♀	71	69	Sthen.	Ulcus duodeni	2 "	2,5 D 860	36	"	13,5
E.F.	♀	74	63	Sthen.	Hirnerweichungs-Herde	1 "	1,5 BZ 55	24	"	0
H.S.	♂	69	49	Sthen.	Coma hep., Ex.	3 "	1,0 BZ 55	40	"	15,4
F.M.	♂	79	55	Sthen.	Diab. Gangrän	2 "	3,0 D 860	32	"	1,2
W.L.	♂	71	63	Asthen.	Hyperthyreose, art. Durchbl.-St., Hochdr.	2 "	1,5 BZ 55	44	N-Lente	4,3
M.M.	♀	49	38	Sthen.	Nach Star-Op.	2 "	1,0 D 860	40	Dep-Ins.	2,5
E.H.	♀	74	71	Sthen.	N. Star-Op., Hypertonie	3 "	1,0 D 860	52	"	2,6
L.B.	♀	53	49	Sthen.	Hypertonie, Nieren- beckenstein li.	4 "	1,0 D 860	44	"	9,8
K.S.	♀	70	65	Sthen.	Dek. Hypertonus	5 "	1,5 D 860	36	"	3,5

K.N.	♀	69	59	Sthen.	Apoplexie, keine Diät	2 Jahre	1,0 D 860	52 Komb-I.	25,1
E.J.	♀	70	60	Sthen.	Kimmelstiel-Wilson	5 "	1,0 D 860	16 Dep-Ins.	1,0
H.H.	♀	61	56	Sthen.	Cystitis, Hochdruck	3 "	3,0 D 860	56 "	28,9
E.H.	♂	73	75	Sthen.	Verschlußikterus	3 "	0,5 D 860	16 "	2,1
M.D.	♀	38	4	Sthen.	Ekzem li. Untersch.	4 "	1,0 D 860	48 "	4,8

Tabellarische Übersicht der mit einem Verzögerungsinsulin + einem SuH eingestellten Diabetiker

Name	ö od. ♀	Al- ter	Man.- Alter	Konst.- Typ	Warum Klinikaufnahme (+ bes. Bemerkungen)	Präp.+Dos. b.Aufnahme	Präp.+Dos. b.Entlass.	M-Wert
K.L.	♀	72	70	Sthen.	Praecoma diab.	1,5 D 860	20 Dep-Ins. + 1,0 D 860	0
B.K.	♀	57	56	Asthen.	Lungentbc., Polyneuritis auf Neoteben	ohne	32 Dep-Ins. + 1,5 D 860	24,6
J.S.	♂	60	51	Sthen.	Ischiassyndrom	28 Dep-Ins.	52 Dep-Ins. + 2,0 D 860	14,8
H.H.	♂	65	61	Sthen.	Fettleber	44 " "	44 Komb-I. + 1,0 D 860	0,9
E.H.	♂	72	66	Sthen.	Bronchopneumonie	16 " "	28 Dep-Ins. + 1,5 D 860	14,4
M.K.	♀	74	71	Sthen.	Cholangitis, Herzinsuff.	8 " " + 1,5 D 860	12 Dep-Ins. + 1,5 D 860	10,1
M.H.	♀	68	48	Sthen.	Herzinsuff., Ex.	24 Dep-Ins.	32 Dep-Ins. + 1,0 D 860	38,0
K.S.	♀	62	62	Sthen.	Cataract-Op.	ohne	36 Dep-Ins. + 1,5 D 860	1,5
F.W.	♂	68	66	Sthen.	Herzinsuff.	40 + 16 Dep-Ins.	32 Dep-Ins. + 1,5 D 860	10,1
E.S.	♀	75	70	Sthen.	Apoplexie, Bronchopneumonie, Thrombophlebitis, Cystitis	40 Dep-Ins.	44 Dep-Ins. + 1,0 D 860	3,9
R.P.	♂	69	66	Sthen.	Diab.Gangrän-Unterschlenkelamp., Hepatoe	ohne	36 Dep-Ins. + 1,0 D 860	3,7
W.M.	♂	57	50	Sthen.	Pyelitis, keine Diätführung	40 + 28 Dep-Ins.	48 Dep-Ins. + 1,5 D 860	53,0

E.M.	♀	62	52	Sthen.	Coma diab. Wg. Erbrechen 7 Tage kein D 860 genommen	1,5 D 860	56 Dep-Ins. + 1,0 D 860	6,1	-
H.K.	♀	45	36	Sthen.	Hypertonie, keine Diätführung	48 Komb-I. +20 Dep-Ins.+ 1,5 D 860	56 Dep-Ins.	13,9	133
M.A.	♀	66	50	Sthen.	Cholelithiasis, Netzhaut- blutung	36 + 16 Dep-Ins.	60 Dep-Ins. + 1,0 D 860	16,3	-

Tabellarische Übersicht der mit einem Biguanid-Präparat + einem Verzögerungsinsulin oder einem SuH-Derivat eingestellten Diabetiker

Name	ö od. ♀	Al- ter	Men. Alter Typ	Konst.- Warum Klinikaufnahme (+ bes. Bemerkungen)	Präp.+Dos. b.Aufnahme	Präp.+Dos. b.Entlass.	M-Wert
A.H.	ö	48	41	Asthen.	Gripp. Infekt	60 Dep-Ins. 48 Dep-Ins. +200 Silubin	11,7
P.S.	ö	39	28	Asthen.	Hodenatrophie	72 " "	5,6
W.G.	ö	34	25	Asthen.	Z. Neueinstellung	40 + 16 Dep-Ins. +300 Silubin	28,1
M.H.	♀	53	41	Sthen.	Coma diab.	40 N-Lente 28 Dep-Ins. +300 Silubin	42,7
E.H.	ö	37	30	Asthen.	Z. Neueinstellung	40 N-Lente 28 N-Lente +300 Silubin	7,0
O.S.	ö	52	41	Asthen.	Chron. hypertr. Gastritis	20 Dep-Ins. 68 N-Lente +400 Silubin + 1,0 BZ 55	4,9
W.Z.	ö	32	24	Sthen.	Hypoglykämischer Schock	52 N-Lente 28 N-Lente +300 Silubin	11,1
A.U.	ö	19	18	Asthen.	Keine Diätführung	56 Long-I. 60 N-Lente +24 Dep-Ins.+200 Silubin	18,5
Dr.L.W.ö	ö	61	38	Sthen.	Diab. Gangrän re. Bein, Amputation	60 Dep-Ins. 72 N-Lente +300 Silubin	5,6
G.W.	ö	17	8	Asthen.	Gripp. Infekt	56 + 32 Dep-Ins. +300 Silubin	8,2
W.R.	ö	36	29	Asthen.	Ulcus duodeni	88 N-Lente 80 N-Lente +300 Silubin	26,3

K.G.	♀	61	59	Sthen.	Cholangitis-Rezidiv	1,0 D 860 +100 Silubin	0,5 D 860 +100 Silubin	2,7
J.R.	♂	63	20	Sthen.	Art. Durchblutungsstörungen	1,0 D 860 +300 Silubin	1,5 D 860 +300 Silubin	11,4
E.S.	♀	61	58	Sthen.	Dek. Hypertonus	44 Dep-Ins. +150 Silubin	1,0 D 860 +150 Silubin	2,7
J.W.	♂	73	63	Sthen.	Diab. Fettleber, Hypertonie	28 Dep-Ins. +300 Silubin	2,0 D 860 +300 Silubin	15,9

E) L I T E R A T U R

1. ABEL, I.: Krystallisiertes Insulin.
Proc. of the nat. acad. of sciences (USA) 12 (1926) 132
2. ACHELIS, J. D. und HARDEBECK, K.: Über eine neue blut-
zuckersenkende Substanz.
Dtsch. med. Wschr. 80 (1955) 1452
3. ADLERSBERG und PORGES: Zur Theorie und Praxis der kurati-
ven Diabetesbehandlung.
Klin. Wschr. 32 (1926) 33
4. ASHMORE, J., CAHILL, G. F., EARLE, A. und ZOTTU, S.:
Studies on the disposition of blood glucose.
Diabetes 7 (1958) 1
5. BÄNDER, A.: Aktuelle Diabetesfragen. Symposium in Hamburg
24. 1. 57.
(Georg Thieme-Verlag 1957)
6. BÄNDER, A. et al.: Über die orale Behandlung des Diabetes
mellitus mit D 860.
Gemeinschaftsarbeit Dtsch. med. Wschr. 21 (1956) 823,
22 (1956) 887
7. BANTING, F. G. and BEST, C. H.: The internal secretion of
pancreas.
Journ. of metabolic research 2 (1922) 803
8. BEASER, S. B.: Therapy of diabetes mellitus with combina-
tions of drugs given orally.
New Engl. J. Med. 259 (1958) 1207
9. BERINGER, A.: Zur Behandlung der Zuckerkrankheit mit
Biguaniden.
Wien. med. Wschr. 108 (1958) 880
10. BERINGER, A. und LINDNER, A.: Zur Frage des Wirkungsmecha-
nismus blutzuckersenkender Sulfonamide.
Wien. klin. Wschr. 68 (1956) 316
11. BERTRAM, F.: A B C für Zuckerkrankte, 10. Aufl. (1959).
(Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1959)
12. BERTRAM, F.: Die Zuckerkrankheit. 3. Aufl. (1947) + 4.
Aufl. (1953).
(Georg Thieme-Verlag, Stuttgart)
13. BERTRAM, F., BENDFELDT, E. und OTTO, H.: Über ein wirk-
sames perorales Antidiabeticum (BZ 55).
Dtsch. med. Wschr. 80 (1955) 1455

14. BLOOM, A.: Vortrag Diabetes-Symposion London 25. 7. 1959
15. BORNSTEIN, J. and LAWRENCE, R. D.: Two types of Diabetes mellitus, with and without available plasma insulin.
Brit. med. J. (1951) 732
16. BORNSTEIN, J. and LAWRENCE, R. D.: Plasma-insulin in human diabetes mellitus.
Brit. med. J. (1951) 1541
17. BOVET, D. et DUBOST, P.: Activité hypoglycémiantes des aminobenzène-sulfamido alkylthiodiazols.
C. R. Soc. Biol. 138 (1944) 764
18. BÜRGER, M.: Einführung in die Pathologische Physiologie, 5. Aufl.
(Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1956)
19. BÜRGER, M.: Wirkung der Arbeit auf den Zuckergehalt des Blutes.
Zschr. f. exp. Med. 5 (1916) 125
20. Bürger, M. und Kramer: zit. BÜRGER - Pathol. Physiologie.
21. CORI, C., CORI, F. H. und GOLTZ, H.: zit. BÜRGER - Pathol. Physiologie.
22. CREUTZFELDT, W., KÜMMERLE, E. und KERN, E.: Beobachtungen an vier Patienten mit totaler Duodenopankreatektomie wegen eines Karzinoms des Pankreas.
Dtsch. med. Wschr. (1959) 541
23. CREUTZFELDT, W. und FINTER, H.: Blutzucker und histologische Veränderungen nach D 860 bei normalen Kaninchen.
Dtsch. med. Wschr. 22 (1956) 892
24. CREUTZFELDT, W. und SÜTTERLE, H.: Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten des Leber- und Diaphragma-Glycogens der Ratte unter Insulin und D 860.
Dtsch. med. Wschr. 36 (1957) 1574
25. CREUTZFELDT, W., DEUTICKE, U. und SÖLING, H. D.: Potenzierung der Wirkung von exogenem Insulin durch N-(4-Methylbenzolsulfonyl)-N'-butylcarbamid und N₁-n-Butylbiguanid beim eviscerierten Tier.
Klin. Wschr. 15 (1961) 790
26. CREUTZFELDT, W. und SÖLING, H. D.: Orale Diabetestherapie und ihre experimentellen Grundlagen.
Ergebn. inn. Med. N.F. 15:1 (1960)
27. CURCHOD, B.: Ambulante Behandlung mit Biguaniden.
Internationales Biguanid-Symposium in Aachen 12. u. 13. Mai 1960.
(Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1960)

28. DITSCHUNEIT, H., CHANG-SU AHN, PFEIFFER, M. und PFEIFFER, E. F.: Erfahrungen mit der Bestimmung von Insulin im Blut mit Hilfe markierter Glucose und dem epididymalen Fettanhang der Ratte.
VI. Symp. Dtsch. Ges. Endokrinol., Kiel 1959, 259
(Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960)
29. DITSCHUNEIT, H., CHANG-SU AHN, PFEIFFER, M. und PFEIFFER, E. F.: Über die Bestimmung von Insulin im Blute am epididymalen Fettanhang der Ratte mit Hilfe markierter Glucose. I. Methode und Fehlerbreite.
Klin. Wschr. 23 (1959) 1234
30. DOLGER, H.: Vortrag DBI-Symposion, Houston/Texas, 5./6. 2. 1959
31. DULIN, W. E. and JOHNSTON, R. L.: Studies concerning the role of the livers in the hypoglycemic response of animals to tolbutamide.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 71 (1957) 177
32. DUVE, CH. De.: The hepatic action of insulin. Ciba Foundation, Colloquia on Endocrinology.
Vol. 9, Internal Secretions of the pancreas. 203 (London 1956)
33. EHRHART, G.: Über neue peroral wirksame blutzuckersenkende Substanzen.
Naturwissenschaften 43 (1956) 93
34. FALTA, G.: Die Zuckerkrankheit, 3. Aufl.
(Urban und Schwarzenberg, Berlin 1944)
35. FALTA, G.: Praktisches und Theoretisches zur Mehlfrüchtekur bei Diabetes.
Dtsch. med. Wschr. (1921) 889
36. FERNER, H.: Neuere Auffassungen über die Rolle des Inselapparates beim Diabetes mellitus.
Münch. Med. Wschr. 51 (1955) 1730
37. FRANK, E., NOTHMANN, M. und WAGNER, A.: Über synthetisch dargestellte Körper mit insulinartiger Wirkung auf den normalen und diabetischen Organismus.
Klin. Wschr. 5 (1926) 2100
38. FRANKE, H. und FUCHS, J.: Ein neues antidiabetisches Prinzip.
Dtsch. med. Wschr. 40 (1955) 1449
39. GOETZ, F. C., GILBERTSEN, A. S. and JOSEPHSON, V.: Acute effects of orinase on peripheral glucose utilization.
Metabolism 5 (1956) 788
40. GRAFE und TOPP: Zit. nach Knick.

41. GROEN, J., KAMMINGA, C. E., WILLEBRANDS, A. F. and BLICKMAN, J. R.: Evidence for presence of insulin in blood serum. Method for approximate determination of insulin content in blood.
J. Clin. Invest. 31 (1952) 97
42. HAACK und Mitarb.: Vortrag 22. Tg. d. Dtsch. Pharm. Ges. Graz (1955)
43. HAGEDORN, H. C., JENSEN, B. N., PETERSEN, K., and WODSTRUP, J.: Protamine insulinate.
J. Amer. med. Ass. 106 (1936) 177
44. HESSE, E. und TAUBMANN, G.: Über die Wirkung des Bi-guanids und seiner Derivate auf den Zuckerstoffwechsel.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharm. 142 (1929) 290
45. HOLT, C. von, HOLT, L. von, KRÖNER, B. und KÜHNAU, J.: Chemische Ausschaltung der A-Zellen der LANGERHANSschen Inseln.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharm. 224 (1955) 66
46. HOLT, C. von, KRACHT, J., KRÖNER, B. und HOLT, L. von: Wirkung von N₁-sulfanilyl-N₂-n-butylcarbamid auf Kohlenhydratstoffwechsel und endokrines System.
Schweiz. med. Wschr. 86 (1956) 1123
47. JANBON, M., CHAPTAL, J., VEDEL, A. et SCHAAP, J.: Accidents hypoglycémiques graves par un sulfonamidothio-diazol.
Monpellier méd. 21/22 (1942) 441
48. JOSLIN, E.: Zit. nach Bertram
49. KNICK, B.: Endokrine und Stoffwechsel-Korrelationen des Insulineffekts in ihrer klinischen und pathophysiologischen Bedeutung.
(Carl Marhold-Verlag, Halle/Saale 1955)
50. KNICK, B.: Zur klinischen Verwendung der oralen Anti-diabetica aus der Sulfonylharnstoffreihe.
Ärztl. Wschr. 28 (1958) 618
51. KNICK, B. und EMRICH, K.: Zur peroralen Therapie von Diabetes-Neuerkrankungen mit Sulfonyl-Harnstoffderivaten.
Ärztl. Wschr. 49 (1956) 1083
52. KNICK, B.: Wandlungen von Art und Häufigkeit der Komplikationsleiden bei Diabetes mellitus und ökonomische Diabetesbehandlung.
DMW 7 (1951) 207
53. KRACHT, J. und RAUSCH-STROOMANN, J. G.: Das Inselzellsystem unter N₁-sulfanilyl-N₂-butylcarbamid.
Naturwissenschaften 43 (1956) 180

54. KRACHT, J., HOLT, C. von, HOLT, L. von: Morphologische Befunde zur Wirkungsweise oraler Antidiabetica. *Endokrinologie* 34 (1957) 129
55. KRACHT, J., HOLT, C. von und RAUSCH-STROOMANN, J. G.: Aktuelle Diabetesfragen, Symposium Hamburg, 24. 1. 1957. (Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1957)
56. KRALL, L. P.: The biguanides: their role in this era of the precise tool. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 82 (1959) 603
57. KRALL, L. P., WHITE, R. F., and BRADLEY, R. F.: Clinical use of the biguanides and their role in stabilizing juvenile-type diabetes. *Diabetes* 7 (1958) 468
58. KRALL, L. P. and CAMERINI-DAVALIOS, R.: Early clinical evaluation of a new oral nonsulfonylurea hypoglycemic agent. *Proc. Soc. exp. Biol.* 95 (1957) 345
59. LAMPRECHT, W. und TRAUTSCHOLD, J.: Nachweis eines direkten Insulineffektes auf den Kohlenhydratstoffwechsel der Leber. *Hoppe-Seyler's Zschr. f. Physiol. Chem.* 311 (1958) 245
60. LANGDON, R. G. and WEAKLEY, D. R.: The influence of hormonal factors and of diet upon hepatic glucose-6-phosphatase activity. *J. Biol. Chem.* 214 (1955) 167
61. LANGDON, R. G.: The requirement of triphosphopyridine nucleotide in fatty acid synthesis. *J. Amer. Chem. Soc.* 77 (1955) 5190
62. LEVINE, R. and FRITZ, J. B.: The relation of insulin to liver metabolism. *Diabetes* 5 (1956) 209
63. LICHTWITZ, H.: Über den Einfluß der Muskulararbeit auf den Gehalt des Blutes an Zucker und Milchsäure. *Berlin. Klin. Wschr.* 22 (1914) 211
64. LINKE, A.: Über die synergistische Wirkung von Glukagon und Insulin auf die periphere Zuckerverwertung bei gesunden, diabetischen und leberkranken Menschen. *Diabetes mellitus*. (Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1959), 750
65. LOUBATIÈRES, A.: Relations entre la structure moléculaire et l'activité hypoglycémisante des aminobenzène-sulfamido-alkylthiodiazols. *C. R. Soc. Biol.* 138 (1944) 830

66. LOUBATIÈRES, A.: Etude physiologique et pharmacodynamique de certains dérivés sulfamidés hypoglycémiants. Assoc. Physiologistes, réunion de Lyon. Arch. internat. Physiol. 54 (1946) 174
67. MADISON, L. L. and UNGER, R. H.: The physiological significance of the secretion of endogenous insulin into the portal circulation. I. Comparison of the effects of glucagon-free insulin administered via the portal vein and via a peripheral vein on the magnitude of hypoglycemia and peripheral glucose utilization. J. Clin. Invest. 37 (1958) 631
68. MADISON, L. L., COMBES, B., ADAMS, R., and STRICKLAND, W.: The physiological significance of the secretion of endogenous insulin into the portal circulation. III. Evidence for a direct immediate effect of insulin on the balance of glucose across the liver. J. Clin. Invest. 39 (1960) 507
69. MAHLER, R. F., SHOEMAKER, W. C. and ASHMORE, J.: Hepatic action of insulin. Ann. N. Y. Acad. Sci. 82 (1959) 452
70. MARTIN, D. B., RINOLD, A. E. and DAGENAIS, Y. M.: An assay for insulin-like activity using rat adipose tissue. Lancet (1958) 76
71. MEHNERT, H.: Moderne Behandlung des Diabetes mellitus. Fortschr. Med. 80 (1962) 21
72. MEHNERT, H. und SEITZ, W.: Weitere Ergebnisse der Diabetesbehandlung mit blutzuckersenkenden Biguaniden. Münch. Med. Wschr. 100 (1958) 1849
73. Mehnert, H. und SEITZ, W.: Klinische Erfahrungen mit dem blutzuckersenkenden Biguanid DBI. Münch. Med. Wschr. 100 (1958) 1056
74. MEHNERT, H.: Blutzuckersenkende Biguanidderivate in der Behandlung des Diabetes mellitus. IV. Congrès d. l. Fédération d. Diabète, Genf 1961. (Edition Médecine et Hygiène Genève 1961, 700)
75. MEHNERT, H. und KRALL, L. P.: Möglichkeiten und Grenzen der Diabetesbehandlung mit Biguanidderivaten. Dtsch. med. Wschr. 85 (1960) 577
76. MEHNERT, H.: Die Bedeutung der Sulfonylharnstoffe und der Biguanide für die Behandlung des Diabetes mellitus. Chemotherapie 2 (1961) 262
77. MEHNERT, H. und MARBLE, A.: Der Wert eines Tabletten-schnelltests für die Indikationsstellung der Behandlung mit N-(4-Methyl-benzolsulfonyl)-N-butyhlarnstoff. Arzneimittelforschung 8 (1958) 435

78. MERING, J. von und MINKOWSKI, O.: Diabetes nach Pankreas-
exstirpation.
Zbl. f. klin. Med. 10 (1889) 393
79. MILLER, W. L. and DULIN, W.E.: Orinase, a new oral
hypoglycemic compound.
Science 123 (1956) 584
80. MIRSKY, J. A.: Die Bedeutung der Insulinase und Insu-
linase-Inhibitoren für die Ätiologie des Diabetes melli-
tus des Menschen.
Vortrag auf dem Diabetes-Symposium in Utrecht am
29. 9. 1956.
81. MOHNIKE, G. und STÖTTER, G.: Klinische Ergebnisse mit
D 860.
Dtsch. med. Wschr. 21 (1956) 826 + 22 (1956) 887
82. MOHNIKE, G., ULRICH, H. und JUTZI, E.: Kriterien der Ein-
stellbarkeit von Diabetikern auf N-(4-Methyl-benzolsul-
fonyl)-N'-butylharnstoff (D 860).
Dtsch. med. Wschr. 36 (1957) 1514
83. NOORDEN, C. von und ISAAC, S.: Die Zuckerkrankheit und
ihre Behandlung. 8. Aufl.
(Verlag von Julius Springer, Berlin 1927)
84. NOORDEN, C. von, und EMBDEN, G.: Einige Probleme des
intermediären Stoffwechsels.
Zentralbl. f. Stoffw. 1 (1906) 2
85. OTTO, H. und MAI, K.: Möglichkeiten und Grenzen der oralen
Therapie des juvenilen Diabetes mellitus.
Diabetes Mellitus, III. Kongr. d. Intern. Diabetes
Federation, Düsseldorf, 21. - 25. 7. 1958.
(Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1959, S. 512)
86. PETRÉN, K.: Zur Frage der Behandlung von schwerem Diabe-
tes.
Verhandl. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. (1922) 363
87. PETRÉN, K.: Zur Behandlung schwerer Diabetesfälle.
Ergebn. d. inn. Med. 28 (1925) 92
88. PETRIDES, P.: Indikationen und Ergebnisse der oralen
Diabetesbehandlung.
Gemeinschaftsarbeit Dtsch. med. Wschr. 30 (1958) 1267
89. PFEIFFER, E. F.: Grundlagen und Perspektiven der oralen
Diabetestherapie mit Sulfonylharnstoffen.
IV. Congrès de la Federation d. Diabète, Genf 1961.
(Editions Médecine et Hygiène Genève 1961, 671)
90. PFEIFFER, E. F., DITSCHUNEIT, H. und SCHÖFFLING, K.: Die
orale Diabetesbehandlung mit Sulfonylharnstoffen unter
dem Aspekt des endokrinen Defekts beim Altersdiabetes.
Chemotherapie 2 (1961) 283

91. PFEIFFER, E. F., PFEIFFER, M., DITSCHUNEIT, H. and CHANG-SU AHN: Clinical and experimental studies of insulin secretion following tolbutamide and metahexamide administration.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 82 (1959) 479
92. PFEIFFER, E. F., PFEIFFER, M., DITSCHUNEIT, H. und CHANG-SU AHN: Tierexperimentelle und klinische Studien zur Insulinsekretion.
VI. Symp. Dtsch. Ges. Endokrinol. 1959, Kiel.
(Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1960, 265)
93. PFEIFFER, E. F., PFEIFFER, M., DITSCHUNEIT, H. und CHANG-SU AHN: Über die Bestimmung von Insulin im Blute am epididymalen Fettanhang der Ratte mit Hilfe markierter Glucose. II. Experimentelle und klinische Erfahrungen.
Klin. Wschr. 23 (1959) 1239
94. PFEIFFER, E. F.: In HOFF: Behandlung innerer Krankheiten.
(Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1958)
95. PLANTA, F. von: Klinische Beurteilung einiger Biguanide.
Intern. Biguanid-Symposium Aachen, 12. u. 13. Mai 1960.
(Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1960, 153)
96. POMERANCE, J., FUJII, H. and MOURATIOFF, G. T.: Clinical report of a new hypoglycemic agent.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 95 (1957) 193
97. RANDLE, P. J.: Assay of plasma insulin activity by rat-diaphragm method.
Brit. Med. J. I (1954) 1237
98. RANDLE, P. J.: The assay of insulin in vitro by means of the glucose uptake of the isolated rat diaphragm.
J. Endocrin. 14 (1956) 82
99. ROSENKRANZ, A.: Möglichkeiten der Biguanidbehandlung des kindlichen Diabetes.
Intern. Biguanid-Symposium in Aachen, 12./13. Mai 1960.
(Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1960, 153)
100. SADOW, H. S.: Überblick über experimentelle und klinische Erfahrungen mit der Biguanidtherapie in den Vereinigten Staaten und Kanada.
Intern. Biguanid-Symposium in Aachen, 12./13. Mai 1960.
(Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1960, 69)
101. SCHLICHTKRULL, J., FRUNDER, J. und MUNCK, O.: Die klinische Bewertung von Insulin-Präparaten.
Insulin-Cristals, Kopenhagen 1958.
102. SCHMID, R. und BLOBEL, R.: Zur Frage der Beeinflussung der A-Zellen der LÄNGERHANSschen Inseln durch das Anti-diabeticum D 860.
Endocrinologie 34 (1957) 155

103. SCHÖFFLING, K., PFEIFFER, E. F., TRESEER, G., DITSCHUNEIT, H., STEIGERWALD, H. und OTTO, M.: Erfahrungen bei der ambulanten Einstellung und Dauerbehandlung v. 758 Zuckerkranken mit D 860.
Dtsch. med. Wschr. 82 (1957) 1515
104. SEIDLER, J., ENDRES, W., SEUS, R., FURTHMÜLLER, M., MARTINI, F., DORFMÜLLER, TH. und STÖTTER, G.: Erfahrungen mit zweijähriger Behandlung mit Rastinon.
Dtsch. med. Wschr. 36 (1957) 1518
105. SEIGE, K.: Über Hepatitis bei Diabetes mellitus.
Materia Medica Nordmark XI (1959) 1
106. SEIGE, K.: Untersuchungen über Leberfunktionsstörungen und Lebererkrankungen bei Diabetes mellitus.
Dtsch. Zschr. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankheiten 21 (1961) 128
107. SEUBERT, W., GREULL, G. und LYNEN, F.: Die Synthese der Fettsäuren mit gereinigten Enzymen des Fettsäurecyclus.
Angew. Chemie 11 (1957) 359
108. SLOTTA, K. H. und TSCHESCHE, R.: Die blutzuckersenkende Wirkung von Biguaniden.
Ber. dtsch. chem. Ges. 62 b (1929) 1298
109. SOBEL, G. W. RODRIGUEZ-INIGO, J., MORTON, J. V. and LEVINE, R.: Studies on the action of the sulfonylureas in liverless dogs.
Metabolism 7 (1958) 222
110. SÖLING, H. D. und CREUTZFELDT, W.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Pharmakologie und zum Wirkungsmechanismus von N₁-β-phenyl-aethyl-biguanid und N₁-n-Butylbiguanid. Intern. Biguanid-Symposium in Aachen, 12./13. Mai 1960. (Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1960, 17)
111. SÖNNICHSEN, N., FRUNDER, H., BÖRNIG, H. und RICHTER, G.: Glucose- und Glucose-6-Phosphat-Spiegel in der Leber alloxandiabetischer Mäuse.
Hoppe-Seyler's Zschr. f. physiol. Chem. 316 (1959) 209
112. SOSKIN, S. and ALLWEISS, M. D.: The hypoglycemic phase of the dextrose tolerance curve.
Amer. J. physiol. 110 (1934) 4
113. STADIE, W. C., ZAPP, J. A. jr. and LUKENS, F. W. D.: The effect of insulin upon the ketone metabolism of normal and diabetic cats.
J. Biol. Chem. 132 (1940) 423
114. STAUB, H.: Über das Verhalten des Blutzuckers nach Verabfolgung kleiner Glucosemengen.
Zschr. f. klin. Med. 91. (1921) 44

115. STEIGERWALDT, F. und WIEDENBAUER, A.: Über die Insulinempfindlichkeit des Diabetes mellitus.
Med. Wschr. 11 (1957) 718
116. STEINER, D. F. and WILLIAMS, R. H.: Actions of phenyl-ethylbiguanide and related compounds.
Diabetes 8 (1959) 154
117. STERNE, J.: Du nouveau dans le antidiabétiques le N-N-diméthyl-diguanidine.
Maroc médical 36 (1957) 1295
118. STERNE, J. et DUVAL, D.: Effects hypoglycémiants des la N-N-diméthyl-diguanidine.
Verh. III. Kongr. Int. Diab. Fed., Düsseldorf 1958 in "Diabetes mellitus".
(Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1959, 443)
119. STETTEN, D. jr. and BOXER, G. E.: Metabolic defects in alloxan diabetes.
J. Biol. Chem. 156 (1944) 271
120. STÖTTER, G.: Diabetes mellitus. Neuere Gesichtspunkte und moderne Therapie.
Münch. med. Wschr. 14 (1961) 755; 15 (1961) 816; 16 (1961) 848
121. THIELMANN, K., FRUNDER, H., RICHTER, G. und BÖRNIG, H.: Pyridinnucleotid-, Milchsäure- und Brenztraubensäurekonzentrationen in Lebern normaler und alloxandiabetischer Mäuse nach Glukose- und Fruktosebelastung.
Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiol. Chem. 320 (1960) 58
122. UNGAR, G., FREEDMANN, L. and SHAPIRO, S. L.: Pharmacological studies of a new oral hypoglycemic drug.
Proc. Soc. exp. Biol. 95 (1957) 190
123. UNGER, R. H., MADISON, L. L. and CARTER, N. W.: Relative effectiveness of newer oral agents in the regulation of diabetic patients imperfectly controlled by tolbutamide studied within the frame-work of a tentative subclassification of the disease.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 82 (1959) 570
124. VALLANCE-OWEN, J. and HURLOCK, B.: Estimation of plasma-insulin by the rat diaphragm method.
Lancet I (1954) 68
125. VALLANCE-OWEN, J., JOPLIN, G. F. and FRASER, R.: Tolbutamide control of diabetes mellitus, clinical responsiveness and insulin reserve.
Lancet I (1959) 584
126. VALLANCE-OWEN, J., HURLOCK, B. and PLEASE, N. W.: Plasma-insulin-activity in diabetes mellitus.
Lancet II (1955) 583

127. VOIT, K. und KNICK, B.: Insulin-Zink-Suspensionen ("Lente"-Insuline) in der klinischen Diabetesbehandlung. Dtsch. med. Wschr. 16 (1955) 622
128. VONKENNEL, J. und KIMMIG, J.: Experimente und Ergebnisse mit neuen Sulfonamiden. Klin. Wschr. 20 (1941) 2
129. WATANABE, C. K.: Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases. J. Biol. Chem. 33 (1918) 253
130. WICK, A. N., LARSON, E. R. and SERIF, G. S.: A site of action of phenylethyl-biguanide, a hypoglycemic compound. J. Biol. Chem. 233 (1958) 296
131. WILLEBRANDS, A. F., GELD, H. v. D. and GROEN, J.: Determination of serum insulin using the isolated rat diaphragm. Diabetes 7 (1958) 119
132. WILLIAMS, R. H. and STEINER, D. F.: Summarization of studies relative to the mechanism of phenylethylbiguanide hypoglycemia. Metabolism 8 (1959) 548
133. WILLIAMS, R. H., TANNER, D. C. and ODELL, W. D.: Hypoglycemic actions of phenylethyl-, amyl- and isoamyl-diguanide. Diabetes 7 (1958) 87
134. WRENSHALL, G. B., BOGOCH, A. and RITCHIE, R. C.: Extractable insulin of pancreas, correlation with pathological and clinical findings in diabetic and non diabetic cases. Diabetes I (1952) 87

Herrn Prof. Dr. K. Voit, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Mainz, danke ich für die Überlassung des Krankengutes der Medizinischen Klinik zur Auswertung, ebenso Herrn Prof. Dr. Duesberg, Direktor der Medizinischen Poliklinik Mainz, für die Erlaubnis, die Unterlagen der Diabetes-Ambulanz der Medizinischen Poliklinik zur Kontrolle des Erfolges der stationären Behandlung mit zu verwerten. Herzlichen Dank Herrn Prof. Dr. Knick für die Überlassung des Themas und die wertvollen Anregungen bei der Durchführung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 3.Februar 1924 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr.med. Wilhelm Folkert und seiner Ehefrau Marianne geborene Heinrichs in Bad Kreuznach geboren. Nach dem Besuch der vierjährigen Grundschule trat ich Ostern 1934 in die Oberschule für Jungen Institut Hofmann, St.Goarshausen, ein, wo ich auf Grund meiner Einberufung zur Wehrmacht am 1.November 1941 den Reifevermerk erhielt. Als Soldat war ich an der Nordfront in Rußland und nahm Anfang 1945 an den letzten Kämpfen an der Westfront teil. Am 21. April 1945 geriet ich als Unteroffizier in amerikanische Kriegsgefangenschaft. Im Wintersemester 1946 bewarb ich mich um die Zulassung zum Medizinstudium an der Johannes Gutenberg Universität in Mainz. Nach bestandenen ärztlichen Vorprüfungen machte ich 1953 das ärztliche Staatsexamen und erhielt mit Geltung vom 15.10.1953 die Bestallung als Arzt. Vom 15.5.1954 bis 31.8.1959 arbeitete ich in der wissenschaftlichen Abteilung der Firma Dr.A.Wander und trat am 1.9.1959 als Assistenzarzt in das Hospital zum Heiligen Geist (Chefarzt Dr.Schrank) in Wiesbaden ein, wo ich bis zum 1.10.1961 tätig war. Vom 1.11.1961 bis 19.2.1962 war ich als Gastarzt an der Medizinischen Klinik der Johannes Gutenberg Universität (Direktor Prof.Dr.Voit) tätig und vertrat danach drei Monate den erkrankten praktischen Arzt Dr.med. Ernst Wörth in Mainz. Seit dem 21.August 1962 bin ich Assistenzarzt in der Rheumaklinik (Chefarzt Dr.Miehlke) in Wiesbaden.

